

**Echokardiographische Studie hinsichtlich der Verbreitung von Zeichen einer
Hypoxie-bedingten Rechtsherzbelastung in einem Kollektiv von tibetischen und
han-chinesischen Studenten des 2. und 3. Studienjahres der Tibetischen
Universität Lhasa (3650m ü.N.N.).**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von: Grimminger, Jan Fredrik
aus Hamburg

Hamburg Oktober 2016

Aus dem Zentrum Innere Medizin
Medizinische Klinik II
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Gutachter: Prof. Dr. med. Hossein Ardeschir Ghofrani

Gutachter: PD Dr. phil. nat. Christian Troidl

Prüfungsvorsitz: Prof. Dr. med. Michael Kracht

Prüfungsmitglied: Prof. Dr. med. Veronika Grau

Tag der Disputation: 13.06.2017

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 <i>Klinischer Hintergrund</i>	1
1.2 <i>Physiologie und Pathophysiologie der pulmonalen Zirkulation</i>	2
1.2.1 Physiologie der Grundlagen des Kleinen Kreislaufs	2
1.2.3 Pathophysiologie	8
1.2.4 Definition der Pulmonalen Hypertonie	14
1.2.5 Unterschiede zwischen Tibetern und Han-Chinesen	16
1.2.6 Klinische Untersuchungsmethoden zur Diagnose der hPH	18
1.3 <i>Fragestellung und Hypothese</i>	23
2. Material und Methodik	24
2.1 <i>Patientenkollektiv</i>	24
2.2 <i>Untersuchungsmethoden</i>	25
2.3 <i>Statistische Auswertung</i>	27
3. Ergebnisse	27
3.1 <i>Patientenkollektiv</i>	27
3.2 <i>Verteilung des rechtsventrikulären systolischen Drucks</i>	28
3.2.1 RVSP innerhalb der tibetischen Probandengruppe	30
3.2.2 RVSP innerhalb der han-chinesischen Probandengruppe	31
3.3 <i>Verteilung der enddiastolischen rechtsventrikulären freien Wanddicke</i>	32
3.3.1 RVLWdD innerhalb des tibetischen Kollektivs	33
3.3.2 RVLWdD innerhalb des han-chinesischen Kollektivs	35
3.4 <i>Prüfung der Signifikanz des Verteilungsmusters</i>	36
4. Diskussion	36
4.1 <i>Hypoxie-induzierte Pulmonale Hypertonie</i>	36
4.2 <i>Auswertung der Daten</i>	37
4.3 <i>Kritikpunkte</i>	40
4.4 <i>Verbesserungsvorschläge und Aussichten</i>	42
4.5 <i>Schlussfolgerung</i>	45
5. Zusammenfassung	47
6. Abkürzungsverzeichnis	49
7. Abbildungsverzeichnis	52
8. Tabellenverzeichnis	53
9. Quellen	54
10. Anhang	74
11. Ehrenwörtliche Erklärung	95
12. Danksagung	96
13. Tabellarischer Lebenslauf	97

1. Einleitung

1.1 Klinischer Hintergrund

Eine akute Exposition des menschlichen Körpers gegenüber hypobarer Höhenluft führt, neben einer messbaren Minderung der Blutoxygenierung, bei einer Vielzahl von Individuen zur Ausbildung der typischen Symptome der akuten Höhenkrankheit (acute mountain sickness - AMS): Kopfschmerzen, gastrointestinale Beschwerden, Müdigkeit, Schwindel und Schlafprobleme. Die Kombination dieser Symptome führt zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Gesundheit, Lebensqualität, sowie Arbeitsfähigkeit. Die AMS kann, sofern nicht adäquat behandelt, sogar lebensbedrohlich werden. Nämlich dann, wenn es zum high-altitude cerebral edema (HACE) oder high-altitude pulmonary edema (HAPE) kommt. (Hackett et al. 2001) In Anbetracht der Tatsache, dass jährlich etwa 35 Millionen Menschen sich durch Reisen in große Höhen begeben (Martin et al. 2008), sowie Fachpersonal, Rettungspersonal und Militär oft ohne nötige Akklimatisierung ihre Tätigkeit unter hypobaren Bedingungen ausüben müssen, ist die Kenntnis über o.g. Erkrankung, sowie deren Therapie wichtig. Auch wenn nur ca. 0,1-4% der AMS Patienten tatsächlich ein HACE oder HAPE ausbilden. (Basnyat et al. 2003) Neben der Akutreaktion des menschlichen Körpers auf Höhenluft gibt es auch eine, sich nach langjähriger Exposition ausbildende, chronische Form (chronic mountain sickness - CMS). (León-Velarde et al. 2005) Diese „Maladaptation“ an größere Höhen ist ein nicht zu vernachlässigendes Problem, leben doch aktuell über 140 Millionen Menschen in Höhen über 2500m. (Pasha et al. 2010) Diese Zahl erscheint zwar verglichen mit der Weltbevölkerung gering, jedoch verteilt sich diese Population auf einige, wenige Länder. Dort bergen die gesundheitlichen Folgen ein enormes Problem für Gesundheitssystem und Wirtschaft. (Rivera-Ch et al. 2007) Hier sind v.a. die Region der Anden (ca. 35 Millionen Bewohner über 2500m), sowie die Gebirgsregionen Asiens (ca. 80 Millionen Bewohner über 2500m) zu nennen. (Rivera-Ch et al. 2007) Eine wesentliche Rolle bei der Entstehung der AMS und CMS spielt die Maladaptation der pulmonalen Zirkulation. (León-Velarde et al. 2005)

1.2 Physiologie und Pathophysiologie der pulmonalen Zirkulation

1.2.1 Physiologie der Grundlagen des Kleinen Kreislaufs

Das Gefäßbett der Lunge ist, neben dem venösen System des Körperkreislaufs, dem rechten Herz und dem linken Vorhof, sowie während der Diastole dem linken Ventrikel, Teil des Niederdrucksystems. (Schmidt et al. 2000) Der Widerstand des sogenannten kleinen Kreislaufs beträgt nur ca. 12% des Widerstandes im Körperkreislauf. (Schäfers et al. 2001) Auch der Aufbau der pulmonalen Arteriolen unterscheidet sich deutlich von denen der systemischen Zirkulation. Sie besitzen nur einen sehr geringen oder auch gar keinen Anteil an glatten Muskelzellen im Bereich der Media, wohingegen die Gefäße des Körperkreislaufs eine muskelstarke Media aufweisen. Dieser Unterschied ist für die Funktion entscheidend, ist doch in der Lungenstrombahn eine möglichst dünne Gefäßarchitektur notwendig um die Diffusionstrecke für den hier stattfindenden Gasaustausch so gering wie möglich zu halten, um eine möglichst gute Oxygenierung des venösen Blutes gewährleisten zu können. (Shepherd et al. 1983) Der physiologische, systolische Druck in der A. pulmonalis beträgt in etwa 20 - 25mmHg, der diastolische ca. 9 - 12 mmHg. Der hieraus errechnete Mittelwert liegt somit bei ca. 14mmHg. (Aviado 1965)

Sowohl durch seinen histologischen Aufbau, als auch den niedrigen Perfusionsdruck, haben Änderungen des Fülldrucks, sprich der hydrostatische Druck, einen wesentlich größeren Einfluss auf das pulmonale Gefäßbett, als auf die systemische Zirkulation. Vor allem in den apikalen Lungensegmenten kommt es in der diastolischen Phase zu einem Kollaps der Gefäße, da hier der expiratorische, intraalveoläre Druck den hier im Vergleich zur Lungenbasis noch niedrigeren intravasalen Druck übersteigt. Dies ist in den basalen Anteilen der Lunge nicht der Fall: Der Anteil der apikalen Lungendurchblutung beträgt nur ca. 10% der Durchblutung im Bereich der basalen Lungenabschnitte. (Zapol et al. 1994) Die Lungenperfusion ist daher physiologisch inhomogen und variiert mit der Lage des Körpers im Raum, der Einatemtiefe und den Druckverhältnissen der Umgebung.

Auch bei gesteigertem Herzzeitvolumen, wie beispielsweise im Rahmen starker körperlicher Aktivität, kommt es nur zu einem sehr geringen Druckanstieg in der A. pulmonalis. Dieser leicht gesteigerte Perfusionsdruck der Lungenstrombahn reicht jedoch

bereits aus, um auch die apikalen Abschnitte der Lunge nun ebenfalls homogen zu durchbluten. Dies ist durch zwei autonome Mechanismen zu erklären: Der erste Mechanismus ist das sogenannte Recruitment, welches die Durchblutung der apikalen Gefäßabschnitte beinhaltet (West Zone I/II), welche (wie oben bereits genannt) in Ruhe kollabieren. Der Zweite ist die durch ihren anatomischen Aufbau bedingte, hohe druckpassive Compliance der pulmonalen Gefäße, auch Distension genannt. Die Kombination beider Mechanismen bewirkt nun eine passive Querschnittserweiterung der Lungenstrombahn. Der Einfluss neuronaler Regulationsmechanismen auf die Lungendurchblutung ist gering und beruht hauptsächlich auf nicht zentral nervösen Mechanismen. (Shepherd et al. 1975)

Einer der wichtigsten Regulationsmechanismen der pulmonalen Zirkulation ist der sogenannte Euler-Liljestrand-Reflex. Dieser 1946 von Euler und Liljestrand in Katzen gefundene, und kurz danach von Motley et al. 1947 in Menschen bestätigte Mechanismus beschreibt eine durch Hypoxie bedingte Vasokonstriktion der Lungengefäße um Ventilationsstörungen bis zu einem gewissen Maß zu kompensieren, und so eine möglichst optimale arterielle Oxygenierung zu gewährleisten. Eine weitere wichtige Rolle in der Regulation der Lungendurchblutung spielen vasoaktive Mediatoren. (Pearson et al. 1993) Die hierdurch gesteuerten Zellen sind die glatten Muskelzellen, welche bis zu einer Gefäßweite von ca. 80 μm , nicht jedoch in den Arteriolen (s.o.), innerhalb der Media der Gefäßwände vorhanden sind. (Aviado 1965) Ausschlaggebend für das Zustandekommen einer Kontraktion oder Relaxation der glatten Muskelzellen und somit des Gefäßlumens sowie dem hiermit in direktem Zusammenhang stehenden Perfusionsdrucks ist hierbei die Höhe des intrazellulären Ca^{2+} -Spiegels, welcher die Interaktion von Aktin- und Myosinfilamenten initiiert. Bekannte relaxierende Mediatoren sind:

Stickstoffmonoxid (NO) (Zapol et al. 1994), Endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF), (Tuder et al. 1994) sowie das Prostazyklin (PGI_2) (Hyman et al. 1979). Diese werden alle zum Großteil in den das Gefäß auskleidenden Endothelzellen gebildet. Auch das in den Myozyten des rechten Atrium gebildete atriale natriuretische Peptid (ANP) (Cargill et al. 1995) besitzt vasodilatatorische Eigenschaften. Als pulmonale Vasokonstriktoren gelten Endothelin (Xu et al. 2007), Angiotensin II, Thromboxan A₂ (Christman et al. 1992) und Cysteinyl-Leukotriene. Die zur Konstriktion der in der Media lokalisierten, glatten Muskelzellen führenden vasokonstriktiven Mediatoren bewirken eine Erhöhung der intrazellulären Konzentration von Ca^{2+} -Ionen. Diese Ionen gelangen

über spannungsgesteuerte Ca^{2+} -Kanäle vom L-Typ aus dem Extrazellularraum in das Zytoplasma oder werden aus dem als Kalziumspeicher dienenden sarkoplasmatischen Retikulum freigesetzt. Letzter Mechanismus wird durch den sogenannten second messenger Inositoltriphosphat (IP_3) ausgelöst, welcher wiederum im Vorfeld über einen G-Protein gekoppelten Mechanismus an der Plasmamembran durch das Enzym Phospholipase C gebildet wird.

Vasodilatatorische Mediatoren hingegen führen zu einer intrazellulären Erhöhung der second messenger cAMP und cGMP. Die Mediatoren sind jeweils enzymespezifisch: So aktivieren NO und ANP die Guanylatzyklase, PGI_2 die Adenylatzyklase. Die oben genannten Abläufe setzen weitere Mechanismen in Gang:

1. Die Aktivierung von kalziumspezifischen Ionenpumpen, welche die intrazellulären Ca^{2+} -Ionen wieder in das Lumen des endoplasmatischen Retikulums pumpen. 2. Die Hyperpolarisation des Membranpotenzials durch aktivierte Kaliumkanäle, welches wiederum die Leitfähigkeit der spannungsabhängigen Kalziumkanäle reduziert und somit den extrazellulären Einstrom verhindert. 3. Die direkte Hemmung der Myosinkinase. Sowohl cGMP, als auch cAMP besitzen nur eine sehr kurze Halbwertszeit und werden durch Phosphodiesterasen abgebaut. Es gibt mehrere Isoformen dieser Enzyme, von welchen vor allem PDE 3, 4 und 5 in hohem Maße im Lungengefäßsystem exprimiert sind. (Ghofrani et al. 2007)

1.2.2 Einfluss der Höhe

Physikalische Grundlagen der Höhe

Mit steigender Höhe fällt der atmosphärische Druck und damit auch der Partialdruck der verschiedenen, in der Luft enthaltenen Gase. Es gibt daher eine genaue Definition: (Barryand et al. 2003)

- (I) mittlere Höhe: 1500 - 2500m
- (II) große Höhe: 2500 - 3500m
- (III) sehr große Höhe: 3500 - 5800m
- (IV) extreme Höhe: über 5800m

Die Luft stellt eine Zusammensetzung verschiedener Gase dar, deren Hauptanteil Sauerstoff (O_2) und Stickstoff (N_2) bilden. Die Kombination der beiden Partialdrücke

ergibt somit annähernd den barometrischen Druck. Der prozentuelle Anteil beider Gase ist unabhängig von Erdregion und Höhe nahezu konstant. (West 2004) Die Sauerstoffkonzentration beträgt daher sowohl auf Meeresniveau, als auch in jeder anderen Höhe 20,9%. Da Gase aber im Gegensatz zu Flüssigkeiten komprimierbar sind fällt der Partialdruck des Sauerstoffs (PaO_2) mit dem barometrischen Druck. Dies ist die Ursache für die hypobare Hypoxie in großer Höhe. (Bouchard et al. 1992, West et al. 1983) Der atmosphärische (barometrische) Druck, sowie der PaO_2 fallen mit steigender Höhe nach einem logarithmischen Prinzip: Auf Meereshöhe beträgt der Sauerstoffpartialdruck ca. 159mmHg, auf der Spitze des Mount Everest nur noch ca. 53mmHg. (Mizuno et al. 2008, Calbetand et al. 2009) Obwohl der entscheidende Faktor für den PaO_2 der barometrische Druck ist, ist im Bereich des Nord und Südpols der Erde ein nochmals geringerer Sauerstoffpartialdruck zu messen. Des Weiteren schwankt der atmosphärische Druck ebenfalls geringfügig je nach Wetterlage. (Palmer 2010)

Adaptationsmechanismen des Körpers

Sauerstoff muss kontinuierlich aus der Atemluft zu den Mitochondrien der Zelle transportiert werden. Dies geschieht durch eine ausgefeilte Kette von ineinander übergehenden Prozessen: Zuerst kommt die Ventilation des atmosphärischen Gasgemisches (Atemluft) in die Lunge. Aufgrund der unterschiedlichen Partialdrücke des O_2 und CO_2 zwischen Alveolen der Lunge, sowie dem diese umspühlenden Blut der Lungenkapillaren kommt es zu einem passiven Gasaustausch, der sogenannten Diffusion. Die Erythrozyten im Blut geben CO_2 ab und nehmen O_2 auf. Aus dem Lungengewebe wird nun das an das in den Erythrozyten vorhandene Hämoglobin gebundene O_2 in die peripherie des Körpers transportiert. Da der Partialdruck der beiden Gase im Gewebe wieder unterschiedlich ist, kommt es erneut zu einer Diffusion vom Blut in die Zelle. Hier wird über die Atmungskette der Mitochondrien O_2 verbraucht und CO_2 fällt an. Der Transport läuft nun in umgekehrter Reihenfolge wieder Richtung Lunge und beginnt von Neuem. (Schmidt et al. 2000) Da der atmosphärische PaO_2 jedoch mit steigender Höhe im Vergleich zum Meeresniveau stetig fällt, ist auch der Gradient, welcher den Sauerstofftransport antreibt in der Höhe geringer. (Calbetand et al. 2009) Daher bedarf es einer Reihe von Anpassungsreaktionen, um das Leben in der Höhenluft zu ermöglichen, welche hier kurz erläutert werden sollen:

1) Einer der wichtigsten Mechanismen ist die Steigerung der Atemtiefe und -frequenz, welche durch die so genannte hypoxic ventilatory response (HVR) reguliert wird und in einer Steigerung bis um das 5-fache der Norm resultieren kann. Die HVR selbst wird über die peripheren Chemorezeptoren vor allem in der Bifurkation der Carotiden als Reaktion auf die erniedrigte arterielle Sauerstoffpartialdruck ausgelöst. (Calbetand et al. 2009, West 2004) Hyperventilation führt zu einer Steigerung des alveolären PaO_2 und Reduktion des alveolären, sowie arteriellen CO_2 . In einer Studie konnte gezeigt werden, dass der pulmonalarterielle Partialdruck (PPA) des CO_2 auf dem Weg zur Spitze des Mount Everest auf 7 bis 8mmHg, also auf etwa 20% im Vergleich zu Meeresniveau (40mmHg), reduziert wird. Der alveoläre PaO_2 wird dabei auf etwa 35mmHg anstatt 100mmHg gehalten, und der arteriell gemessene pH-Wert liegt bei 7,7 anstelle von 7,4. (West 1983)

2) Als Antwort auf die Exposition gegenüber hypoxischer Höhenluft kommt es zu einer vorübergehenden Erhöhung der Erythrozytenkonzentration. Diese ist jedoch zunächst durch die Reduktion des Plasmavolumens bedingt, und nicht durch eine gesteigerte Erythrozytenproduktion im Knochenmark. (West 2004) Das geminderte Plasmavolumen ist zum einen durch die in großer Höhe weit verbreitete Dehydrierung zu erklären. So verliert der Körper durch die gesteigerte Ventilation in der trockenen Höhenluft vermehrt Flüssigkeit. (Tannheimer et al. 2010) Des Weiteren kommt es in der Höhe aber auch zu einer hypoxiebedingten Steigerung der Diurese. (Greenleaf et al. 2001, Honig 1989) Unter hypoxischen Bedingungen kommt es zu einer Erythropoetin gesteuerten Stimulation des Knochenmarks und hierdurch gesteigerten Produktion roter Blutkörperchen. Innerhalb der ersten 24 bis 48 Stunden wird die Erythropoetin-Ausschüttung um ein Vielfaches gesteigert, gleicht sich dann jedoch nach etwa 7 Tagen wieder an den normalen Level an. (Sawka et al. 1996) Die Folgen werden nach etwa 3-4 Wochen im Sinne einer gesteigerten Erythrozytenkonzentration im Blut sichtbar. Diese Steigerung kann bis zu 9 Monate anhalten. (Basu et al. 2007)

3) Die erste Akutreaktion auf Hypoxie bzw. Höhenluft ist die schnelle Steigerung des Ruhepulses von etwa 70 Schlägen pro Minute auf etwa 105 Schläge pro Minute. Dies geschieht als Kompensationsmechanismus, um den erniedrigten Sauerstoffgehalt des Blutes auszugleichen. (Naeije 2010) Grundlage ist hierbei zum einen die gesteigerte Aktivität des Sympathikus, (Mazzeo et al. 1991) zum anderen die geminderte Aktivität

des Parasympathikus. (Hopkins et al. 2003) Die gesteigerte sympathische Aktivität bleibt auch bei akklimatisierten Personen bestehen, obwohl deren Herzfrequenz und cardiac index (CI) wieder auf ein hochnormales Niveau fallen. (Hansen et al. 2003, Palmer 2010)

4) Die ventilatorische Adaptation an den geminderten PaO_2 führt zu einer Alkalose, welche die metabolischen Funktionen des Körpers beeinflusst. Langfristig ist somit eine normale Funktion des Körpers nicht möglich, da durch die Alkalose verschiedene Funktionen, unter anderem die des ZNS beeinträchtigt werden (Hornbein 2001) Daher greifen hier weitere Kompensationsmechanismen: Der pH-Wert des Liquors normalisiert sich durch den Abtransport von Bicarbonat. Der gleiche Prozess geschieht in der systemischen Zirkulation: Bicarbonat wird renal eliminiert, und der arterielle pH-Wert normalisiert sich wieder. Beides geschieht innerhalb von etwa 2 bis 3 Tagen. Sowohl Geschwindigkeit, als auch Ausmaß der pH-Anpassung verlangsamen bzw. vermindern sich mit steigender Höhe. (Hornbein 2001, West 2004)

Hypoxische Vasokonstriktion

Eine Steigerung des pulmonal-vaskulären Widerstands (PVR) sowie des pulmonal-arteriellen Drucks (PAP) durch die Exposition gegenüber Höhenluft oder normobarer Hypoxie, konnte sowohl im Menschen als auch in anderen Lebewesen gezeigt werden. Dieses Phänomen beruht auf der bereits oben kurz erwähnten hypoxischen Vasokonstriktion, und kann bereits in Höhen von 1600-2500m beobachtet werden. (Levine et al. 1997, Smith et al. 2012, Swenson et al. 1994) Der Ausprägungsgrad ist hierbei jedoch individuell sehr variabel. (Gruenig et al. 2000)

Die hypoxische Vasokonstriktion ist ein komplexer Prozess (Sylvester et al. 2012), welcher hier nur kurz erläutert werden soll: Die oben genannten Hypoxie-induzierten Veränderungen der pulmonalen Hämodynamik sind bedingt durch die Kontraktion der glatten Muskelzellen im Bereich der kleinen Arteriolen, sowie Venolen, wobei letztere lediglich zu ca. 20% des gesamten PVR beitragen. (Audi et al. 1991, Hakim et al 1983) Der Mechanismus an sich beruht auf der Erhöhung der intrazellulären Kalziumkonzentration. Durch die Hypoxie-bedingte Hemmung verschiedener Kaliumkanäle an der Plasmamembran der pulmonalarteriellen glatten Muskelzellen (PASMC) kommt es zu einer Depolarisation der Zelle mit konsekutiver Aktivierung spannungsabhängiger Kalziumkanäle vom L-Typ, sowie über einen G-Protein gekoppelten Signalweg auch zur Entleerung der intrazellulären Kalziumspeicher des

Endoplasmatischen Retikulums. Des Weiteren sind sogenannte store-operated calcium channels (SOCC), receptor-operated calcium channels (ROCC), sowie transient receptor potential channel 6 (TRPC6) an der Steigerung der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration beteiligt. (Sylvester et al. 2012, Sommer et al. 2008) Die ebenfalls durch Hypoxie gesteigerte Aktivität der Rho-Kinase führt zu einer erhöhten Sensitivität des kontraktile Apparates gegenüber Kalzium. (Weigand et al. 2011)

Auf den ersten Blick entsteht aus physiologischer Sicht durch die HPV kein Vorteil in größeren Höhen. Zieht man allerdings den bereits oben genannten Mechanismus des Recruitments in Betracht, so könnte ein moderat gesteigerter PAP (bedingt durch den über die HPV gesteigerten PVR, sowie den über die vermehrte Sympathikusaktivität mit resultierender Steigerung der Herzfrequenz ebenfalls erhöhten CI als Resultat aus gesteigertem PVR und CI) in gewissem Maße durch die bessere Perfusion apikaler Lungenabschnitte möglicherweise doch zu einer Verbesserung der Oxygenierung führen. (Wagner et al. 1979, Steinacker et al. 1998) Dies konnte jedoch in Versuchen nicht bestätigt werden. (Gale et al. 1985) Da allerdings die Populationen, welche am besten an große Höhen angepasst sind (wie Tibeter) kaum Zeichen einer pulmonalen Hypertonie zeigen, erscheint das oben genannte, mögliche Benefit der HPV nicht ins Gewicht zu fallen. (Groves et al. 1993)

1.2.3 Pathophysiologie

Akute Höhenkrankheit

Die Akute Höhenkrankheit (acute mountain sickness - AMS) ist ein Syndrom von unspezifischen Symptomen, welches typischerweise von nicht akklimatisierten Bergsteigern innerhalb der ersten 6 bis 12 Stunden nach Ankunft in Höhen über 2500m auftritt. (Hackett et al. 2001, Bartsch et al. 2004) Es definiert sich durch typische, temporale oder occipitale, pulsierende Kopfschmerzen (diese sind vor allem morgens und in den Abendstunden am stärksten und werden durch das Valsalva-Manöver verstärkt. (Hackett et al. 2001)), sowie ein weiteres der folgenden Symptome: Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, Schwindel, Schlaflosigkeit.

Als Ursache für die Symptome der AMS wurde eine intrakranielle Drucksteigerung angenommen, da die Dehnung schmerzsensitiver, trigeminaler Fasern, welche die intrakraniellen Gefäße umgeben, die oben genannten Kopfschmerzen erklären könnten. (Sanchez et al. 1999) Neuere MRT-Studien (Bailey et al. 2006, Kallenberg et al. 2007,

Schoonman et al. 2004, Fischer et al. 2004) haben jedoch Zweifel an der aktuell geltenden Hypothese der Pathophysiologie der AMS geweckt. Momentan gibt es daher zwei zur Diskussion stehende Mechanismen:

1) Der Abfall der arteriellen Sauerstoffkonzentration mit Aufstieg in größere Höhen führt zu einer gesteigerten Perfusion des ZNS. (Sorensen et al. 1974, Jensen et al. 1990, Baumgartner et al. 1994) Gleichzeitig kommt es jedoch zu einer geminderten Autoregulation der zerebralen Gefäße, (Van Osta et al. 2005, Bailey et al. 2001) sowie gesteigerten Konzentration an zirkulierenden Radikalen (Bailey et al. 2006, Bailey et al. 2009, Bailey et al. 2001, Bailey et al. 2004) und VEGF (Tissot van Patot et al. 2005). Die Kombination dieser Faktoren kann somit zu einer gesteigerten Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke führen, und damit ein extrazelluläres Ödem bewirken. Diese Annahme konnte auch durch MRT-Studien belegt werden, jedoch zeigte sich dort ein solches, wenn auch nur geringes, Extravasat nicht nur in AMS-Patienten, sondern auch in symptomfreien Gesunden. (Kallenberg et al. 2007, Schoonman et al. 2004) AMS-Patienten zeigten jedoch eine vermehrt intrazelluläre Flüssigkeitsansammlung, deren Quantität korrelierte hierbei mit der Stärke der Symptome.

2) Hypoxie führt zu einer intrazellulären Flüssigkeitsansammlung. (Hannon et al. 1969) In der Muskulatur ist dieser Mechanismus bereits über einen geminderten Ionenaustausch bedingt durch eine Inaktivierung der Na^+/K^+ -ATPase erklärt worden. (Green et al. 2000) Eine geminderte Ionenpumpenfunktion im Bereich der Blut-Hirn-Schranke könnte somit ebenfalls eine Erklärung oben genannten Extravasats geben. (Bailey et al. 2006) Freie Radikale könnten die Aktivität der Na^+/K^+ -ATPase reduzieren und somit für eine osmolaritätsbedingte Umverteilung der Flüssigkeit sorgen, und somit zu einer Schwellung der Astrozyten führen. (Kallenberg et al. 2007, Schoonman et al. 2004) Diese wiederum kann dann über verschiedene Mechanismen die NO-Synthese erhöhen, (Master et al. 1999) welche dann zusammen mit den die Plasmamembran destabilisierenden freien Radikalen, sowie VEGF zu einer Reizung der sensiblen trigeminalen Fasern führen würde.

Höhenhirnödem

Zwar ist die AMS benigne, jedoch kann sich in schwereren Fällen oder wenn keine Gegenmaßnahmen ergriffen werden bzw. trotz der oben genannten Symptome ein weiterer Aufstieg in größere Höhen erfolgt, das sogenannte Höhenhirnödem (high altitude cerebral edema - HACE) entwickeln. (Hackett et al. 2001) Typische Zeichen sind die Bewusstseinsminderung und / oder Ataxie. Ohne Therapie kann es durch die zerebrale Herniation zum Tod kommen. Bei der Pathophysiologie des HACE wurde bisher vor allem das hyperperfusionsbedingte Extravasat bedacht. (Hackett et al. 2001) In Anbetracht der oben genannten Pathomechanismen der AMS ist jedoch sicherlich auch hier ein zytotoxisches Ödem zu finden, (Hannon et al. 1969, Hackett et al. 1998) wobei die Hauptrolle das extrazelluläre Ödem mit hieraus resultierend gesteigertem intrakraniellen Druck spielt. (Kallenberg et al. 2008)

Höhenlungenödem

Die bereits erwähnte HPV kann innerhalb des gesamten Gefäßsystems der Lunge unterschiedlich stark ausgeprägt, oder auch zeitlich variabel sein (Asadi et al. 2013, Dawson et al. 1969, Dehnert et al. 2006). Durch die hieraus resultierende inhomogene Perfusion der verschiedenen Lungenareale sind einige Bereiche deutlich höherem Perfusionsdruck ausgesetzt. Dies scheint besonders in solchen Individuen der Fall zu sein, bei welchen auch eine besonders starke HPV vorhanden ist, und welche anfälliger für die Ausbildung eines Höhenlungenödems (high altitude pulmonary edema - HAPE) sind. (Dehnert et al. 2006, Hopkins et al. 2005) HAPE kommt sowohl bei bereits gut an größere Höhen angepasste Personen vor, welche nach einem Aufenthalt in geringerer Höhe zurückkehren, (Houston et al. 1960) als auch in Personen, welche zu schnell in große Höhen aufsteigen. (Lizarraga et al. 1955) Zur Ausbildung der vollen Symptome vergehen etwa 2 bis 5 Tage. Unterhalb von 2500 bis 3000m, sowie nach Akklimatisierung ist die Entstehung eines HAPE sehr selten. (Bartsch 1997)

Die oben genannte „Inhomogenitäts-These“ wird gestützt durch die als gesichert geltende Tatsache, dass ein gesteigerter pulmonalarterieller Druck die Ursache und nicht Folge des HAPE ist. (Bartsch et al. 1991, Penaloza et al. 1969) Röntgenaufnahmen, sowie CT-Bilder im frühen Stadium eines HAPE zeigen eine fleckenförmige, manchmal peripher betonte Verteilung des Extravasats, welche mit Progress des Ödems homogener und diffuser wird. (Vock et al. 1991) In der BAL findet sich eiweißreiches Exsudat, sowie Erythrozyten als Zeichen kleinerer Hämorrhagien. Es findet sich jedoch anfänglich kein Hinweis auf eine entzündliche Genese. (Schoene et al. 1986, Swenson et al. 2002)

Chronische Höhenkrankheit

Bei Personen mit Langzeitaufenthalt in Höhen über 2500m, sowie der dort lebenden Bevölkerung, kann es zur Ausbildung der sogenannten chronischen Höhenkrankheit (chronic mountain sickness - CMS) kommen. Diese Krankheit definiert sich über das Vorliegen einer ausgeprägten Polyzythämie (Hämatokrit >21g/dl bei Männern, >19g/dl bei Frauen) sowie einer schweren Hypoxämie. Des Weiteren kommt es auch zur Ausbildung einer mäßigen bis schweren Pulmonalen Hypertonie (PH). (León-Velard et al. 2005) So zeigt sich die Herzsilhouette im Thoraxröntgen vergrößert und mit rechtsseitiger Prominenz. Zusätzlich ist die Pulmonalarterie prominent und eine vermehrte Gefäßzeichnung zu sehen. Wegweisende bildgebende Methode der Wahl ist hier die Echokardiographie mittels welcher Rechtsherzbelastungszeichen detektiert werden können. Im EKG sind ebenfalls Zeichen der Rechtsherzbelastung ersichtlich welche auch im Rahmen einer PH vorkommen: P-dextroatriale, Verschiebung des Lagetyps nach rechts, rechtsseitige Blockbilder sowie T-Negativierungen in den rechtsseitigen Brustwandableitungen. (Penaloza et al. 1971a, Penaloza et al. 1971b, Pei et al. 1989, Wu 2005)

Das komplexe Syndrom wird durch die Beteiligung vier wesentlicher Komponenten ausgelöst (Die einzelnen hieraus resultierenden Symptome können zusätzlich zu den beiden oben genannten, welche die CMS definieren, auftreten): (León-Velarde et al. 2007, Penaloza et al. 2007)

- 1) Veränderungen im Bereich des respiratorischen Systems: Eine Alveoläre Hypoventilation (als Zeichen des Verlustes oben genannter ventilatorischer Adaptationsmechanismen nach längerem Aufenthalts in großer Höhe (León-Velarde et al. 2007)), eine relative Hyperkapnie, ein Ventilations-Perfusions Missverhältnis, sowie schwere Hypoxämie.
- 2) Veränderungen welche das hämatologische System betreffen: eine ausgeprägte Polyzythämie welche eine erhöhte Blutviskosität mit sich bringt, sowie ein vermehrtes pulmonales und totales Blutvolumen.
- 3) Typische kardiopulmonale Veränderungen sind: eine mäßige bis schwere Pulmonale Hypertonie mit rechtsventrikulärer Hypertrophie.
- 4) Assoziierte neurologische Auffälligkeiten sind: Schlafstörungen, Kopfschmerz, Schwindel, Tinnitus, Parästhesien und eine Einschränkung der kognitiven Fähigkeiten.

Die Klinik der CMS ist durch den Abstieg in geringere Höhen nach längerer Zeit wieder komplett reversibel, kehrt jedoch beim erneuten langen Aufenthalt in großer Höhe wieder zurück. (León-Velarde et al. 2005, Penaloza et al. 2007) Ursächlich für die Erkrankung ist jedoch der genannte Verlust des ventilatorischen Adaptationsmechanismus. Der Symptomkomplex ähnelt dem anderer, auch auf Meeresniveau vorkommender Krankheitsbilder mit alveolärer Hypoventilation wie etwa der COPD, dem Adipositas-Hypoventilations-Syndrom, der obstruktiven Schlafapnoe, dem zentralen Hypoventilationssyndrom, sowie die Atmung beeinträchtigende neuromuskuläre Erkrankungen und Deformitäten des Thorax. (Krachman et al. 1998)

Die Definition der CMS über die oben genannten „Hämatokrit-Schwellenwerte“ stellt beim Vergleich der unterschiedlichen, in großer Höhe lebenden, ethnischen Gruppen ein Problem dar. So haben Tibeter im Vergleich zu Andenbewohnern einen deutlich niedrigeren Hämatokrit sowie eine deutlich höhere Sauerstoffsättigung des Blutes und keine oder nur milde erhöhte PAP-Werte (Beall 2000, Hoit et al. 2005)

Hypoxie-induzierte Pulmonale Hypertonie

Auch die Definition der Hypoxie-induzierten Pulmonalen Hypertonie (hPH) birgt ein gewisses Problem, da ein erhöhter Erythrozytenanteil im Blut mit der hieraus resultierenden gesteigerten Viskosität (und somit höherem PVR) auch eine größere Belastung für das rechte Herz darstellt. Es ist jedoch schwer, diesen Faktor bei CMS Patienten mit hPH zu gewichten. (León-Velarde et al. 2005) Die Ursache der hPH jedoch ist ein Hypoxie-induzierter Umbauprozess des pulmonalen Gefäßbetts. Hierbei sind die pulmonal-arteriellen Gefäße, ausschließlich der Arteriolen und Kapillaren, betroffen. (León-Velarde et al. 2005, Arias-Stella et al. 1963, Arias-Stella et al. 1966, Penaloza et al. 1964, Arias-Stella 1966) Die Rolle des o.g. Umbauprozesses wird durch die Tatsache bestätigt, dass die hPH durch längeren Aufenthalts in geringerer Höhe wieder komplett reversibel ist (Penaloza et al. 1963), die Gabe von Sauerstoff hierbei jedoch nur sehr geringe Änderungen der pulmonalen Hämodynamik hervorruft. (Rotta et al. 1956)

Hypoxie führt auf mehreren Wegen und in unterschiedlichen Geweben zu proliferativen Prozessen: In den PASMC wird die HPV durch erhöhte Kalziumspiegel ausgelöst. Erhöhte Kalziumspiegel beeinflussen in den SMC jedoch ebenfalls Proliferation und Wachstum. (Berridge 1994) Des Weiteren führen hypoxische Bedingungen zur vermehrten Produktion extrazellulärer Matrix wie etwa im Rahmen fibrotischer

Umbauten. (Stenmark et al. 1997) Außerdem ist der durch Sauerstoffmangel induzierte HIF-1 (hypoxia inducible factor) “Motor“ für multiple Prozesse, (Pouyssegur et al. 2003) von denen mehrere bereits als Bestandteile in der Pathogenese der Pulmonalen Hypertonie (PH) bestätigt werden konnten. (Abraham et al. 2004, Melillo et al. 1997, Lam et al. 2008) So konnte beispielsweise in Tierversuchen gezeigt werden, dass Mäuse, welche HIF-1 weniger exprimieren, vor der Ausbildung einer hPH geschützt sind. (Brusselmans et al. 2003)

Die höhenbedingte hPH ist definiert über das Vorliegen eines mittleren pulmonal-arteriellen Drucks (mPAP) von ≥ 30 mmHg in Ruhe. (León-Velarde et al. 2005) Die Rahmenbedingungen zur Diagnose einer PH lauten bezüglich des mPAP jedoch anders. Hier ist bereits das Überschreiten eines mPAP von 25 mmHg in Ruhe pathognomonisch. (McLaughlin et al. 2009, Galiè et al. 2009). Des Weiteren entstand die Definition der höhenbedingten hPH durch Untersuchungen südamerikanischer Höhenbewohner, also nur einer kleinen ethnischen Gruppe. (West 2012)

Hypoxie führt zur HPV und längerfristig zu einem vaskulären Umbauprozess. Da aber die HPV individuell sehr unterschiedlich ausgeprägt sein kann, (Bartsch et al. 2004) gibt es auch eine starke Spannbreite bezüglich der Ausbildung einer hPH. (Grover et al. 1986) Diese These wird durch den Vergleich der Daten verschiedener in großer Höhe lebender, ethnischer Gruppen gestützt. (Penaloza et al. 2007)

Tibeter

Eine Besondere Gruppe stellen hierbei die Bewohner des tibetischen Hochlandes dar. (Beall 2000) Es ist anzunehmen, dass hier nach mehr als 10.000 Jahren eine Selektion stattgefunden hat. So sind dort Individuen mit einer milden, oder nicht vorhandenen HPV und daraus resultieren komplikationslosen Anpassung an die hypobare Höhenluft evolutionär bevorzugt worden.

Vergleicht man die durch körperliche Aktivität hervorgerufenen Veränderungen der pulmonalen Hämodynamik von Höhenbewohnern mit der anderer Menschen, so zeigt sich, dass es bei Höhenbewohnern nahezu zu einer Verdopplung des PAP kommt. Bewohner niedriger gelegener Regionen reagieren auf körperliche Belastung maximal mit der Steigerung des PAP um ca. 50%. (Banchero et al. 1966) Hier zeigt sich ein gravierender Unterschied zwischen Tibetern und den in die Höhen des tibetischen Hochplateaus zugezogenen Han-Chinesen, (Yang et al. 1987) was wiederum die oben genannte Hypothese der Selektion stützt. Man erklärt sich die Steigerung des PAP, sowie

PVR in Höhenbewohnern über die bereits zuvor genannten strukturellen Veränderungen des Gefäßsystems, (Arias-Stella et al. 1963, Arias-Stella et al. 1966) welche bereits in Ruhe durch das engere Gefäßlumen einen erhöhten PVR und PAP bedingen. Unter körperlicher Belastung kommt es dann zu einer weiteren Aggravation der Hypoxämie mit konsekutiver HPV und somit einem weiteren Anstieg des PVR und PAP. (Vogel et al. 1962, Grover 1990, Hultgren et al. 1965) Dieses Phänomen erklärt man sich über die bei höheren Flussraten des Blutes geminderte Diffusionszeit für alveolären Sauerstoff, sowie die Tatsache, dass bei einem geringeren PaO_2 die Sauerstoffaufnahme des Hämoglobins im steilen Bereich der Bindungskurve stattfindet und somit schlechter ist. (Penaloza et al. 1962, West et al. 1962)

Ein ungewöhnlich niedriger PAP, sowie geringe HPV in Bewohnern der tibetischen Hauptstadt Lhasa (Groves et al. 1993) kombiniert mit der histologisch nachgewiesenen normalen Anzahl an SMC in der Media der distalen PA und dem Fehlen von glatten Muskelzellen in den Arteriolen, (Gupta et al. 1992) sprechen für eine optimale Anpassung dieses Volkes an das Leben in großer Höhe. Die Bewohner der Anden hingegen sind damit verglichen noch im Prozess der Selektion. (Moore 2001, Beall 2000, Rupert et al. 2001) Zusammenfassend stellen eine hPH, sowie eine verdickte Media der PA und vermehrte SMC in den pulmonalen Arteriolen das Bild der Maladaptation an das Leben unter hypoxischen Bedingungen dar. (Groves et al. 1993, Heath et al. 1995) Sie kann somit als Modellerkrankung der anderen Formen der PH gesehen werden. Im Folgenden erfolgt daher eine vereinfachte Übersicht mit Definition auch der anderen, nicht Hypoxie-bedingten Untergruppen.

1.2.4 Definition der Pulmonalen Hypertonie

Die pulmonale Hypertonie (PH) stellt eine chronische, im Verlauf progrediente Erkrankung des pulmonalen Gefäßsystems dar. Hierbei ist eine Druck- bzw. Widerstandserhöhung im kleinen Kreislauf Grundlage der Pathophysiologie. Die resultierende chronische Belastung für das rechte Herz führt unbehandelt zum Rechtsherzversagen, welches den Tod des Patienten bedeutet. (D'Alonzo et al. 1991) Die Definition erfolgt über das Vorliegen eines erhöhten pulmonal-arteriellen Mitteldruckes (mPAP) von $\geq 25\text{mmHg}$ in Ruhe. Zur Diagnose der präkapillären pulmonalen Hypertonie bedarf es zusätzlich eines pulmonal-arteriellen Verschluss- / Wedgedrucks

(PAOP / PAWP) von $\leq 15\text{mmHg}$. Des Weiteren muss der PVR ≥ 3 Wood-Einheiten ($\approx 240\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$) betragen. (Hoeper et al. 2013)

Einteilung der Pulmonalen Hypertonie

Die Einteilung der verschiedenen Unterformen der PH erfolgt seit 1998 in 5 Gruppen. (Simonneau et al. 2004) Diese Einteilung ermöglicht es die Subtypen mit ähnlicher Hämodynamik und ähnlichen Pathologien und somit vergleichbaren Behandlungsstrategien zusammenzufassen. Die oben genannten Gruppen bestehen wiederum aus diversen Untergruppen. Die aktuelle Einteilung nach dem Weltsymposium 2013 in Nizza lautet wie folgt: (Simonneau et al. 2013)

1. Pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH)
 - 1.1 Idiopathische PAH
 - 1.2 Hereditäre PAH
 - 1.2.1 BMPR2
 - 1.2.2 ALK-1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3
 - 1.2.3 Unbekannte
 - 1.3 Drogen- und Toxininduziert
 - 1.4 Assoziiert mit:
 - 1.4.1 Bindegewebserkrankung
 - 1.4.2 HIV-Infektion
 - 1.4.3 Portale Hypertension
 - 1.4.4 angeborene Herzfehler
 - 1.4.5 Schistosomiasis
- 1' Veno-okklusive Pulmonale Hypertonie (PVOD) mit / ohne kapilläre Hämangiomatose
- 1'' Persistierende Pulmonale Hypertonie des Neugeborenen (PPHN)
2. Pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankung
 - 2.1 Linksventrikuläre systolische Dysfunktion (HFrEF)
 - 2.2 Linksventrikuläre diastolische Dysfunktion (HFpEF)
 - 2.3 Valvuläre Erkrankungen
 - 2.4 Kongenitale / erworbene Obstruktion des linken Einflusses / Ausflusstraktes und Kardiomyopathie

3. Pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankungen mit / ohne Hypoxie
 - 3.1 Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)
 - 3.2 Interstitielle Lungenerkrankungen
 - 3.3 Andere Lungenerkrankungen mit gemischt restriktiver und obstruktiver Komponente
 - 3.4 Schlafbezogene Atemstörungen
 - 3.5 Alveoläre Hypoventilation
 - 3.6 Chronische Höhenexposition
 - 3.7 Entwicklungsstörungen
4. Chronisch thrombembolische Pulmonale Hypertonie (CTEPH)
5. Pulmonale Hypertonie mit unklaren, multifaktoriellen Mechanismen
 - 5.1 Hämatologische Störungen: chronisch hämolytische Anämie, myeloproliferative Störungen, Splenektomie
 - 5.2 Systemerkrankungen: Sarkoidose, pulmonale Histiozytose, Lymphangioliomyomatose
 - 5.3 Metabolische Störungen: Glykogenspeicherkrankheiten, M. Gaucher, Schilddrüsenerkrankungen
 - 5.4 Andere: Tumorobstruktion, fibrosierende Mediastinitis, chronisches Nierenversagen, segmentale Pulmonale Hypertonie

1.2.5 Unterschiede zwischen Tibetern und Han-Chinesen

Die Tatsache, dass die CMS mit hPH innerhalb der tibetischen Bevölkerung wesentlich seltener vorkommt, als bei der ethnischen Gruppe der Han-Chinesen, welche geschichtlich gesehen erst seit kurzer Zeit in größeren Höhen leben, spricht für eine bessere Adaptation der Tibeter an das Leben in großer Höhe. (Mejia et al. 2005)

Geschichte

Das Autonome Gebiet Tibet der Volksrepublik China hatte der im Jahre 2000 durchgeführten Volkszählung nach 2.616.329 Einwohner. Diese Einwohnerzahl bestand zu ca. 92,8% aus Tibetern, ca. 6% aus Han-Chinesen, sowie ca. 1,8% diversen anderen ethnischen Gruppen. In der Hauptstadt Lhasa waren zu diesem Zeitpunkt 474.499 Einwohner, von welchen ca. 81,6% Tibeter, ca. 17% Han-Chinesen und ca. 1,4% Menschen anderen ethnischen Ursprungs waren. (Department of Population 2001) Mit

dem Ende der Quing Dynasty war Tibet bis zur Integration in die Volksrepublik China (1950) ein unabhängiges Reich. Seit 1950 kam es dann zur vermehrten Ansiedlung von Menschen chinesischen Ursprungs im tibetischen Hochland. (Norbu 2001, Hessler 1999) Geschichtlich gesehen dürften die Tibeter eines der ältesten Völker, wenn nicht sogar das älteste Volk sein, welches seit über 25.000 Jahren in großer Höhe (3500m und mehr) wohnt. Eine Reihe von genetischen Analysen belegen diese These. (Su et al. 1999, Su et al. 2000, Torroni et al. 1994, Du et al. 1997, Qi et al. 2013)

Genetik

Im Verlauf der Jahrtausende (Qi et al. 2013) scheint innerhalb des Genpools der das Höhenplateau des Himalaya bewohnenden Bevölkerung eine Selektion stattgefunden zu haben. So zeigen Menschen tibetischen Ursprungs eine sehr gute Anpassung an das Leben unter hypobarer Höhenluft: Eine erhöhte Atemfrequenz in Ruhe, deutlich geminderte HPV, in Relation zur Höhe gute Oxygenierung des Blutes sowie normale Hämatokritwerte im Vergleich zu akklimatisierten, zugewanderten Personen. (Wu et al. 2006, Beall 2007) Ein wesentlicher Faktor dürfte die erhöhte pulmonale NO-Produktion bei Tibetern sein. (Erzurum et al. 2007) Diese Tatsache erklärt warum Tibeter seltener an CMS mit hPH erkranken: Eine gesteigerte NO-Produktion stellt die pulmonalen Gefäße weit und wirkt somit der HPV entgegen. Des Weiteren bedeutet eine bessere pulmonale Zirkulation auch eine bessere Oxygenierung des Blutes selbst in großer Höhe, was wiederum die Erythropoetinausschüttung und somit Erythropoese niedrig hält. (Beall 2000, Arias-Stella et al. 1963, Mejia et al. 2005)

Es gibt mehrere hundert Proteine, welche in Hypoxie-induzierten Signalwegen beteiligt sind. Als am Vielversprechendsten im Bezug auf ihre Rolle im Rahmen der Höhenadaptation der tibetischen Bevölkerung haben ich hierbei EGLN1 (Egl nine homolog 1) und EPAS1 (endothelial PAS domain protein 1, oder auch hypoxia-inducible factor-2 α - HIF-2 α) erwiesen. (Beall et al. 2010, Simonson et al. 2010, Yi et al. 2010) EPAS1 spielt eine Schlüsselrolle hinsichtlich adaptiver Mechanismen unter hypoxischen Bedingungen. So reguliert es die Produktion des Erythropoetins, VEGF und der endothelialen NO-Synthase (eNOS). (Patel et al. 2008, Hu et al. 2003) EGLN1 hingegen reguliert die Aktivität von EPAS1 und HIF-1 α , indem es diese unter Normoxämie hemmt. Unter hypoxischen Bedingungen verliert EGLN1 zunehmend seine regulatorische Wirkung, sodass EPAS1 die Expression von EPO, VEGF und der eNOS steigern kann. (Patel et al. 2008, Hu et al. 2003) Das eNOS-Gen selbst besitzt ein HRE (hypoxia-

response element), welches für die EPAS1 spezifisch ist. (Coulet et al. 2003) Eine Studie zeigte, dass Veränderungen, welche im EPAS1-Gen von Tibetern vorkommen, sich alle auf nichtkodierende Areale, also eher regulatorische Regionen, begrenzen. Es könnte also gut sein, dass diese Veränderungen die Expression des Gens negativ beeinflussen, und somit die gute Anpassung der tibetischen Bevölkerung an das Leben in großer Höhe bedingen. (Peng et al. 2011) Diese These wird durch genetische Untersuchungen gestützt, welche zeigten, dass die größten SNP (single nucleotid polymorphism) Unterschiede zwischen Han-Chinesen und Tibetern im Bereich der Introne des Gens zu finden waren, die Aminosäuresequenz des fertigen Genproduktes sich jedoch nur geringfügig unterschied. Es ist somit ein relevanter Unterschied in den die Transkription des Gens regulierenden Regionen vorhanden. (Yi et al. 2010)

Phänotyp

In Reflektion der oben genannten Adaptationsmechanismen der tibetischen Bevölkerung an das Leben unter hypobaren Umständen erscheint die Tatsache, dass Tibeter verglichen mit Han-Chinesen einen deutlich größeren Thoraxumfang sowie hierdurch bedingt auch eine größere Vitalkapazität und totale Lungenkapazität besitzen durchaus sinnvoll und aus evolutionsbiologischer Sicht erklärbar. Auch andere Höhenbewohner zeigen einen solchen Phänotyp. (Weitz et al. 2004, Droma et al. 1991) Die geringere Körpergröße der tibetischen Bevölkerung im Vergleich zu Völkern in geringeren Höhen ist nicht rein genetisch determiniert, sondern mit durch die hypoxischen Umstände bedingt. (Tripathy et al. 2007, Greksa et al. 2006)

1.2.6 Klinische Untersuchungsmethoden zur Diagnose der hPH

Um die oben genannten Adaptationsmechanismen welche für einen längeren Aufenthalts in großer Höhe nötig sind, sowie vor allem die Maladaptation mit den daraus resultierenden möglichen Komplikationen, vor allem der hPH, zu detektieren gibt es eine Reihe von potentiellen Untersuchungsmethoden:

Anamnese und klinische Untersuchung

Entscheidend für die Diagnose ist neben den eher unspezifischen, aber typischen Symptomen der hPH (Rich et al. 1987) die Frage nach der Länge des ununterbrochenen Aufenthalts unter hypobaren, hypoxischen Bedingungen. (Penaloza et al. 1963, León-

Velarde et al. 2005) Auch die körperliche Untersuchung ist bei den meisten Patienten eher unauffällig. Lediglich eine mögliche Trikuspidal- oder Pulmonalklappeninsuffizienz kann hier auskultatorisch Hinweise auf die mögliche Grundkrankheit liefern. Weitere Hinweise können (im eher fortgeschrittenen Stadium der Rechtsherzinsuffizienz) eine Halsvenenstauung, Ödeme, und Aszites sein. (Ghofrani et al. 2007) Da die durch hypobare Hypoxie ausgelöste hPH jedoch kombiniert mit der CMS auftritt, (León-Velarde et al. 2005) kann hier das typische Erscheinungsbild der CMS hilfreich sein: Die sonst für Höhenbewohner typische rötliche Gesichtsfarbe ist zyanotisch und kann auch im Nagelbett, an den Ohren und Lippen zu sehen sein. In schweren Fällen ist das Gesicht nahezu schwarz und die Schleimhäute und Konjunktiven sind dunkelrot verfärbt. Auch die für hypoxische Krankheitsbilder typischen Trommelschlegelfinger und Uhrglasnägel können vorkommen. Aufgrund der schweren Polyzythämie kann sogar der diastolische, systemische Blutdruck erhöht sein. (Penaloza et al. 1971b)

Elektrokardiographie

Im EKG können die bereits oben erwähnten Zeichen der chronischen Rechtsherzbelastung zu sehen sein: Ein P-dextroatriale als Zeichen der Hypertrophie des rechten Atriums, Verschiebung des Lagetyps nach rechts, rechtsseitige Blockbilder sowie T-Negativierungen in den rechtsseitigen Brustwandableitungen als Zeichen der rechtsventrikulären Hypertrophie durch die erhöhte Belastung. (Penaloza et al. 1971a, Penaloza et al. 1971b, Pei et al. 1989, Wu et al. 2005)

Lungenfunktions- und Blutgasanalyse

Auch die Lungenfunktionsanalyse kann einen Hinweis auf das Vorliegen einer hPH liefern. So ist neben einer möglichen restriktiven Komponente auch die CO-Diffusionskapazität in der Bodypelthysmographie häufig erniedrigt. (Borland et al. 1996, Steenhuis et al. 2000, Oppenheimer et al. 2006) Letztere Tatsache ist aufgrund des pulmonal-arteriellen Remodellings zu erklären. (Arias-Stella et al. 1963, Arias-Stella et al. 1966, Penaloza et al. 1964, Arias-Stella 1966) In der Blutgasanalyse sollten eine leichte bis mittelgradige Hypoxämie sowie durch die hierdurch ausgelöste Erythropoetinausschüttung eine Polyzythämie auffallen. (León-Velarde et al. 2005)

Blutentnahme

Neben der typischen Polyzythämie der CMS, (León-Velarde et al. 2005) welche bereits in der Blutgasanalyse auffallen sollte, gibt es im Rahmen der Rechtsherzbelastung noch einen andere entscheidenden laborchemische Parameter, welcher zu beachten ist: Die Hormone BNP (brain natriuretic peptide) und NT-proBNP sind Abbauprodukte des ProBNP, welches im Rahmen einer erhöhten Wandspannung beider Ventrikel vom Myokard freigesetzt wird. (Furger et al. 2000) Eine Erhöhung dieser Laborwerte spricht demnach für eine Belastung des Herzens und ist somit vor allem als Verlaufparameter einer (h)PH nützlich. (Nagaya et al. 2000)

Echokardiographie

Wichtigstes, nichtinvasives diagnostisches Tool im Rahmen der Diagnostik bezüglich dem Vorliegen einer Rechtsherzbelastung bedingt durch eine hPH ist die Echokardiographie des rechten Herzens. Diese besitzt sowohl die höchste Sensitivität, als auch Spezifität bezüglich der oben genannten Fragestellung. (Gruenig et al. 2010) Nach den 2010 veröffentlichten Guidelines zur Echokardiographie des rechten Herzens gibt es eine Reihe von essentiellen Schnittebenen sowie Parametern, welche zur kompletten morphologischen und funktionellen Beurteilung nötig sind. (Rudski et al. 2010) Die wichtigsten stellen hierbei die parasternal lange Achse, parasternal kurze Achse (mit modifizierten Blickwinkeln), apikaler Vier- und Fünfkammerblick (mit modifizierten Blickwinkeln), sowie der subcostale Vierkammerblick und die subcostal eingestellte kurze Achse dar.

Zwar dürfen der rechte und der linke Ventrikel (LV) funktionell nicht separat betrachtet werden, da durch die sogenannte ventricular interdependence eine Koppelung besteht welche über das interventrikuläre Septum (IVS) vermittelt wird, (Santamore et al. 1998) jedoch ist im Rahmen des PH-Screenings der Fokus auf die rechte Seite des Herzens verlagert.

Diese Tatsache wird bei der Untersuchung von Patienten mit schwerer Pulmonaler Hypertonie deutlich. Pathophysiologisch ist dort durch die gesteigerte Vor- und Nachlast des rechten Ventrikels (RV) das IVS deutlich nach links verlagert, und in der kurzen Achse ist eine D-Form des linken Ventrikels ersichtlich. Diese morphologischen Veränderungen führen zu einer gestörten systolischen und diastolischen Funktion des linken Ventrikels. (Haddad et al. 2009) Die Druck- und Volumenbelastung des RV führen auf längere Sicht zu einem ventrikulären Remodelling - der Ventrikel dilatiert zunächst, und hypertrophiert dann um der steigenden Belastung standhalten zu können. (Bogaard

et al. 2009) Die Aufweitung des RV führt jedoch zu einer geminderten Kontraktilität, welche einen geminderten CI bedeutet und über längere Sicht in der Rechtsherzinsuffizienz mit Herzversagen endet. (Haddad et al. 2009) Diese Abwärtsspirale wird unterstützt durch die Tatsache, dass die Dilatation des RV mit konsekutiver Weitung des trikuspidalen Anulus zu einer Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI) welche die systolische Funktion des RV weiter verschlechtert. So kommt es zu einer weiteren Senkung des effektiven Schlagvolumens und somit des CI. (Haddad et al. 2009) Ursächlich hierfür ist das Hypoxie-induzierte pulmonalvaskuläre Remodelling mit dem hieraus resultierend erhöhtem PVR gegen welchen der RV "anarbeiten" muss. (Arias-Stella et al. 1963, Arias-Stella et al. 1966, Penaloza et al. 1964, Arias-Stella 1966) Die genannten morphologischen Veränderungen lassen sich mittels der Echokardiographie gut darstellen:

Die Größe des rechten Atriums (RA) kann planimetrisch im Vierkammerblick (4CV) am Ende der Systole gemessen werden. Hierbei ist darauf zu achten, dass keine Teile der unteren oder oberen Hohlvene zum Lumen des RA dazugerechnet werden. (Otto 2007) Die Dimensionen des RV können ebenfalls im 4CV gemessen werden. Hierbei werden enddiastolisch im unteren, mittleren und apikalen Drittel des RV der Durchmesser vom Endokard der lateralen Wand bis zum Endokard des IVS gemessen. Des Weiteren sollte im apikalen Bereich beurteilt werden, welcher der beiden Ventrikel spitzenbildend ist, wobei dies normal der linke ist. (Lang et al. 2005, Lai et al. 2008) In Analogie zum linken Ventrikel kann auch die FAC (fractional area change) des RV gemessen werden. Hierbei wird der prozentuelle Unterschied zwischen enddiastolischer und endystolischen Fläche berechnet. (Lai et al. 2008, Anavekar et al. 2007) Sofern im 4CV eine TI darstellbar ist kann hier durch die Messung der maximalen trikuspidalen Regurgitationsgeschwindigkeit (TRV_{max}) und der vereinfachten Bernoulli-Gleichung ($RVSP = (TRV_{max})^2 \cdot 4$) der rechtsventrikuläre systolische Druck (RVSP) gemessen werden, aus welchem sich nach Addition des geschätzten rechtsatrialen Drucks (RAP) der systolische pulmonal-arterielle Druck (sPAP) ergibt. (Forman et al. 1984) Hinsichtlich der rechtsventrikulären Funktion lassen sich im 4CV noch einige Parameter messen:

Die sogenannte tricuspid anular plane systolic excursion (TAPSE) wird im 4CV gemessen, indem der M-Mode auf den Anulus der Trikuspidalklappe gelegt wird, welcher an der lateralen Wand des RV liegt. Die Differenz zwischen Systole und Diastole gibt die TAPSE wieder, welche ein gutes Korrelat zur rechtsventrikulären Funktion darstellt.

(Kaul et al. 1984, Lopez-Candales et al. 2008, Miller et al. 2004) Ein weiterer Funktionsparameter ist die systolic excursion velocity (S'), welche sich durch die Platzierung des Gewebedopplers auf die laterale Wand des rechten Ventrikels kurz oberhalb des Trikuspidalanulus bestimmen lässt. (Lindqvist et al. 2005) Zur Messung der Dicke der freien Wand des RV kann der subcostale 4CV (s4CV) verwendet werden. Es sollte jedoch darauf geachtet werden aufgrund des ausgeprägten Trabekelwerks des RV (Haddad et al. 2009) den M-Mode auf Höhe der Spitze des anterioren TK-Segels zu legen. Gemessen wird enddiastolisch. Ebenfalls verwendet werden zur Messung kann die parasternal lange sowie kurze Achse. (Weyman 1994, Matdukubo et al. 1977) Zur Abschätzung des rechtsatrialen bzw. zentralvenösen Füllungsdrucks (RAP bzw. CVP) wird der Durchmesser der Vena Cava Inferior (VCI) proximal der Einmündung der Lebervenen gemessen und die Atemvariabilität beurteilt. (Kitzman et al. 1988, McQuillan et al. 2001, Yoshida et al. 1988, Ilercil et al. 2001) Hieraus ergeben sich dann grobe Richtwerte bezüglich des RAP / CVP: $IVC \leq 21\text{mm} + \text{inspiratorischer Kollaps} > 50\%$ entspricht einem CVP zwischen 0 und 5mmHg, $IVC > 21\text{mm} + \text{Kollaps} < 50\%$ entspricht einem CVP von 10 bis 20mmHg. Als Normwerte der oben genannten Parameter gelten: (Rudski et al. 2010, Howard et al. 2012)

RA _{Fläche}	< 18cm ²
RV _{basal}	< 42mm
FAC	> 32%
TAPSE	≥ 20mm
S'	> 12cm/s
RVSP	< 37mmHg
RV _{freie Wand}	< 5mm
CVP / RAP	< 10mmHg

Neben der RA Fläche kann noch der sogenannte right atrium volume index (RAVI) berechnet werden. Hierzu muss neben der endsystolischen Fläche noch der longitudinale Diameter gemessen werden, sowie die Körperoberfläche des Patienten ermittelt werden: $RAVI = 0,85 \cdot (RA_{\text{Fläche}} / RA_{\text{longitudinaler Diameter}}) / \text{Körperoberfläche}$. Normwerte hierfür sind ≤ 34 für Männer und ≤ 27 für Frauen. (Howard et al. 2012) Ein weiterer wichtiger Parameter ist das Flussprofil des rechtsventrikulären Ausflusstraktes (RVOT). Dieses wird in der parasternal kurzen Achse bestimmt, indem der gepulste Doppler im Bereich

des Pulmonalklappenannulus platziert wird. Anhand des Flussprofils wird die Akzelerationszeit (AT) bestimmt, welche über 105ms liegen sollte. Die Morphologie sollte dreieckig sein und keine Einkerbungen (sogenannter Notch) enthalten. (Arkles et al. 2011)

Sollte einer der oben genannten Parameter außerhalb der Norm liegen ist dies ein Hinweis auf das Vorliegen einer Rechtsherzbelastung (Howard et al. 2012). Einzeln betrachtet ist jeder Parameter nicht sehr aussagekräftig, die Kombination mehrerer jedoch durchaus. Neben den oben genannten gibt es eine Reihe weiterer Messgrößen, welche in der echokardiographischen Diagnostik des rechten Herzens von Bedeutung sind. (Rudski et al 2010, Howard et al. 2012) Die detaillierte Beschreibung dieser soll jedoch nicht Aufgabe dieser Arbeit sein.

Rechtsherzkatheter

Die komplexe anatomische Struktur des rechten Herzens (Haddad et al. 2008, Bogaard et al. 2009, Haddad et al. 2009), sowie das patientenbedingte individuelle Sichtfenster und die Erfahrung des Untersuchers (Hachulla et al. 2005, Fisher et al. 2009) machen die Echokardiographie fehleranfällig und den Rechtsherzkatheter (RHK) nach wie vor zum Goldstandard hinsichtlich der Diagnostik. (Simonneau et al. 2009) Durch die invasive Evaluation der pulmonalen Hämodynamik mittels RHK werden eine Vielzahl von Parameter bestimmt, von welchen PVR, mPAP und PAWP für die Diagnosestellung einer PH entscheidend sind. (Hoepfer et al. 2013) Von prognostischer Bedeutung sind mPAP, CI und RAP. (D'Alonzo et al. 1991, Sitbon et al. 2002)

Für die Therapieentscheidung ist die invasive Diagnostik unentbehrlich. So können hier beispielsweise im Rahmen der Vasoreagibilitätstestung mit NO unter den IPAH-Patienten diejenigen identifiziert werden, welche von der Gabe typischer Kalziumantagonisten profitieren. (Rich et al. 1992, Sitbon et al. 1998)

1.3 Fragestellung und Hypothese

Aufgabe dieser Arbeit soll es sein, die Folgen der chronischen hypobaren Hypoxie im Rahmen eines langjährigen Aufenthalts in großer Höhe auf die pulmonale Zirkulation und damit das rechte Herz zu beurteilen. Augenmerk soll hierbei auf den Unterschieden

zwischen Menschen tibetischen und han-chinesischen Ursprungs liegen. Basierend auf den oben genannten, bereits bekannten Unterschieden ist eine höhere Prävalenz typischer CMS und hPH Symptome und klinischer Zeichen bei Menschen mit Han-chinesischem Ursprung zu erwarten.

Zur Überprüfung der oben genannten These wurde die echokardiographische Diagnostik des rechten Herzens gewählt.

2. Material und Methodik

Zur Vorbereitung dieser Arbeit erfolgte eine umfangreiche Literaturrecherche in PubMed und MEDLINE zu den Themen CMS und hPH, sowie der Adaptationsmechanismen des Körpers und vor allem der pulmonalen Hämodynamik an hypobare Bedingungen. Weitere Recherchen wurden über die bisher bekannten Unterschiede zwischen Menschen tibetischen und solchen Han-chinesischen Ursprungs angestellt. Die erhaltenen Ergebnisse wurden als Grundlage für die obige Einleitung verwendet, auf deren Grundlagen die Fragestellung dieser Arbeit fußt. Die im Rahmen dieser Arbeit bearbeiteten Daten sind Teil der Lhasa Field Study, welche erstmals im Zeitraum vom 06.05.2014 bis 29.05.2014 in Lhasa, Tibet stattfand und durch die wissenschaftliche Kooperation des High Altitude Medical Research Center der Universität Lhasa, des Excellence Cluster Cardio-Pulmonary System (ECCPS) der Justus-Liebig-Universität Gießen und des Imperial College London ermöglicht wurde. Das Gesamtprojekt der Lhasa Field Study ist Teil des Sonderforschungsbereiches SFB 1213 / A09 sowie zentraler Bestandteil der Area K des ECCPS der Justus-Liebig-Universität Gießen.

2.1 Patientenkollektiv

Das untersuchte Patientenkollektiv dieser Arbeit bestand aus 289 Studenten des zweiten und dritten Studienjahres der tibetischen Universität Lhasa. Aufgrund der oben genannten Fragestellung wurde darauf geachtet die Anzahl an Studenten tibetischen und han-chinesischen Ursprungs nahezu gleich zu halten. Ebenfalls in annähernd gleicher Anzahl sollten männliche und weibliche Probanden vertreten sein. Des Weiteren erfolgte ein Ausschluss derjenigen Studenten in der Auswertung dieser Arbeit, welche bereits vorbekannte gesundheitliche Probleme hatten. Es handelt sich somit um ein offensichtlich gesundes Kollektiv ohne vorbekannte Erkrankungen.

Um eine direkte Verbindung der erhobenen Daten mit dem jeweiligen Probanden zu verhindern, wurde jedem Proband eine Nummer zugeordnet, welche weder Initialen noch Geburtsdaten beinhaltete.

2.2 Untersuchungsmethoden

Zur Beurteilung der Folgen einer Exposition gegenüber hypobarer Höhenluft wurde die Echokardiographie des rechten Herzens gewählt. Hier wurde aus den oben genannten bekannten und etablierten Parametern zum Screening auf das Vorliegen einer PH neben der Messung des RVSP noch die Messung der Dicke der freien Wand des RV gewählt. Die Datenerhebung erfolgte durch drei Untersucher an zwei Echokardiographiegeräten. Die Auswertung erfolgte separat durch eine weitere, nicht an der direkten Untersuchung der Probanden beteiligte Person.

Echokardiographie

Zur Erhebung der echokardiographischen Daten wurden zwei Vivid-I Geräte, Baujahr 2013 der Firma GE Healthcare (Daxing, Beijing, China) verwendet. Bei den verwendeten Schallköpfen handelte es sich um das Modell 3S-RS** mit einem Frequenzbereich von 1,5 - 3,6 MHz ebenfalls der Firma GE. Bedient wurden die Geräte von drei unterschiedlichen, in der Echokardiographie erfahrenen Untersuchern. Die Probanden wurden auf einer flachen, nicht angulierbaren Liege platziert. Eine typische Echokardiographieliege mit Aussparung im Bereich des linken Seitenrandes war zum Zeitpunkt der Studiendurchführung nicht vorhanden. Um eine möglichst genaue zeitliche Zuordnung der gewonnenen Bilder in die entsprechende Phase des Herzzyklus zu ermöglichen wurden drei EKG-Elektroden am Oberkörper jedes Studienteilnehmers platziert und mit dem EKG-Kabel des Echokardiographiegerätes verbunden. Für die Einstellung des Vierkammerblicks wurden die Probanden darum gebeten sich auf die linke Seite zu drehen, sowie den linken Arm ausgestreckt als Auflagefläche für den Kopf zu verwenden. Für den subcostalen Vierkammerblick wurde jeder Studienteilnehmer dann gebeten sich flach auf den Rücken zu legen und die Arme seitlich neben den Körper zu platzieren.

Zur Messung des RVSP wurde ein rechts fokussierter, apikaler Vierkammerblick eingestellt und mittels Farbdoppler eine Trikuspidalklappeninsuffizienz angelotet.

Hierbei wurde darauf geachtet die Messsonde des Dopplers möglichst parallel zum Insuffizienzjet zu legen um Messfehler zu vermeiden. War in der Standardebene keine adäquate Anlotung des Jets möglich, so wurden abweichende Ebenen durch Variation des Auflegewinkels der Messsonde gewählt. Aus den nach korrekter Positionierung des continuous-wave Doppler (CW) erhaltenen Flusskurven wurde dann der RVSP abgeleitet. Zur Bestimmung der Dicke der freien Wand des RV wurde sowohl die parasternal kurze Achse verwendet, als auch der subcostale Vierkammerblick.

Auswertung

Die Auswertung der aufgenommenen Echokardiographien erfolgte offline in einem separaten Raum des Forschungslabors des High Altitude Medical Research Center der Universität Lhasa an einem Rechner mit der EchoPAC Software Version 112 und ist als eigenständiger, praktischer Teil dieser Arbeit zu verstehen. Die auswertende Person war nicht während der Untersuchung der Probanden anwesend um mögliche Fehlinterpretationen aufgrund des augenscheinlichen Zustands des untersuchten Studienteilnehmers zu vermeiden.

Zur Messung des RVSP wurden jeweils drei Messwerte erhoben und diese dann gemittelt. Um die Verwertbarkeit der Daten besser einschätzen zu können wurden die entstandenen Bilder nach dem deutschen Schulnotensystem je nach Bildqualität eingestuft. Auf die Addition des RAP / CVP wurde bewusst verzichtet, da es sich hierbei um einen Schätzwert handelt, und dieser somit eine relevante Fehlerquelle darstellen kann. Bei einigen Individuen war es nicht möglich eine Trikuspidalklappeninsuffizienz darzustellen, sodass hier auch keine Ableitung des RVSP anhand des Flussprofils erfolgen konnte.

Im Rahmen der Bestimmung der RV Muskelstärke wurde in beiden oben genannten Schnittebenen jeweils enddiastolisch der Durchmesser der freien RV Wand gemessen. Die Eruierung des entsprechenden Zeitpunkts (Ende der Diastole) erfolgte mittels EKG. Hierbei zeigte sich kein relevanter Unterschied zwischen den in beiden Ebenen gemessenen Werten. Auch hier erfolgte wieder eine Einteilung der erhaltenen Bilder nach Qualität orientierend am deutschen Schulnotensystem. Bei 6 der untersuchten Individuen war eine senkrechte Anlotung der rechtsventrikulären freien Wand nicht möglich. Der Winkel zwischen Messsonde und Myokard der freien Wand betrug bei diesen

Studienteilnehmern ca. 45°. Die Daten dieser Individuen wurden daher aufgrund möglicher Messungenauigkeiten nicht in die Auswertung dieser Studie mit einbezogen.

2.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der erhaltenen Daten bezüglich RVSP und RV Wanddicke erfolgte mittels SPSS Software Version 22 der Firma IBM (Frankfurt am Main, Deutschland), sowie Microsoft Excel für Mac 2011 Version 14.4.3.

Zunächst erfolgte eine Einteilung in Gruppen hinsichtlich des ethnischen Hintergrundes, sowie des Geschlechtes. Innerhalb dieser Gruppen wurden dann die jeweiligen Mittelwerte (Mean) für RVSP und RV Wanddicke ermittelt, sowie die Maxima und Minima bestimmt. Des Weiteren erfolgte die Berechnung der Standardabweichung (Standard Deviation).

Zur Überprüfung eines eventuell vorliegenden signifikanten Unterschiedes hinsichtlich der Verteilung der RVLWdD zwischen den beiden ethnischen Gruppen wurde der Mann-Whitney-U-Test (U-Test) durchgeführt. Des Weiteren wurde überprüft ob ggf. eine unterschiedliche Verteilung zwischen den gleichgeschlechtlichen Untergruppen der beiden ethnischen Gruppen vorlag. Beim U-Test handelt es sich um einen Homogenitätstest. Aufgabe dieses Verfahrens ist die Überprüfung der Signifikanz der Übereinstimmung zweier Verteilungen, sprich ob zwei unabhängige Verteilungen zur selben Grundgesamtheit gehören können.

Zur Überprüfung eines eventuell vorliegenden, signifikanten Verteilungsunterschiedes hinsichtlich der im Rahmen dieser Studie gewonnenen RVSP-Werte wurde eine einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) verwendet. Hierbei untersucht man den Einfluss einer unabhängigen Variablen mit k verschiedenen Stufen (Gruppen) auf die Ausprägungen einer Zufallsvariablen.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Die ethnischen Gruppen waren innerhalb des untersuchten Kollektivs numerisch nahezu identisch vertreten: 145 Studenten waren tibetischen Ursprungs, 144 han-chinesischen Ursprungs. Bei der Anzahl der männlichen und weiblichen Probanden zeigte sich eine leichte numerische Dominanz zu Gunsten der Studentinnen. So gab es insgesamt 154 weibliche und lediglich 135 männliche Studenten. Innerhalb der Gruppe der Han-Chinesen war die Geschlechterverteilung nahezu gleich, nahmen hier doch 70 weibliche und 74 männliche Studenten an der Studie teil. In der Gruppe der Tibeter hingegen waren die Studentinnen in größerer Zahl vertreten (siehe Tabelle 1).

Herkunft	Geschlecht		Summe
	weiblich	männlich	
Han	70	74	144
Tibeter	84	61	145
Summe	154	135	289

Tabelle 1: Aufteilung des Patientenkollektivs hinsichtlich ethnischen Ursprungs und Geschlechts.

Wie bereits oben erwähnt, wurden aus dem Studienkollektiv diejenigen Studenten ausgeschlossen, welche bereits bekannte kardiopulmonale Vorerkrankungen hatten. Lediglich drei der Studenten wiesen bekannte, relevante Vorerkrankungen auf. So gab es eine Person mit bekannter (I)PAH, eine Person mit atrialem Septumsdefekt, sowie eine Person mit Z.n. operativer Korrektur einer A. pulmonalis Stenose.

3.2 Verteilung des rechtsventrikulären systolischen Drucks

Bei 35 Probanden war keine Trikuspidalinsuffizienz anlotbar, und somit auch keine adäquate Hüllkurve zur Messung der Flussgeschwindigkeit und Berechnung des Druckwertes darstellbar. Es konnten diesbezüglich somit lediglich die Daten von 254 Studenten verwendet werden. Hier ergab sich ein Mittelwert von 22,9mmHg, sowie eine Standardabweichung von 5,2mmHg bei einem Minimum von 11,0mmHg und einem Maximalwert von 41,0mmHg (siehe Tabelle 2).

Anzahl	RVSP	
	messbar	nicht messbar
	254	35

Mean	22,85mmHg
Standard Deviation	5,20mmHg
Minimum	11,00mmHg
Maximum	41,00mmHg

Tabelle 2: Auswertung der Verteilung des RVSP innerhalb des Gesamtkollektivs.

Auf die ethnischen Untergruppen des Kollektivs bezogen bedeutete dies, dass aus der Gruppe der Tibeter bei 15 Probanden kein RVSP Wert ermittelt werden konnte. Auf Seiten der Han-Chinesen waren es 20 Studenten ohne adäquat anlotbare Trikuspidalkalppeninsuffizienz (siehe Tabelle 3).

		messbar	nicht messbar	Summe
RVSP	Tibeter	129	15	144
	Han	125	20	145

Tabelle 3: Anzahl der messbaren und nicht messbaren RVSP Werte innerhalb der ethnischen Untergruppen des Gesamtkollektivs.

In der graphischen Darstellung der Verteilung der RVSP Daten des Gesamtkollektivs zeigt sich, dass der Großteil der Probanden mit ihren Werten im mittleren Normbereich lagen. Lediglich zwei Personen lagen über dem als signifikant geltendem Wert von 37,0mmHg und eine erreichte exakt 37,0mmHg in der Auswertung der aus der Regurgitationsgeschwindigkeit errechneten Druckwerte (siehe Abbildung 1).

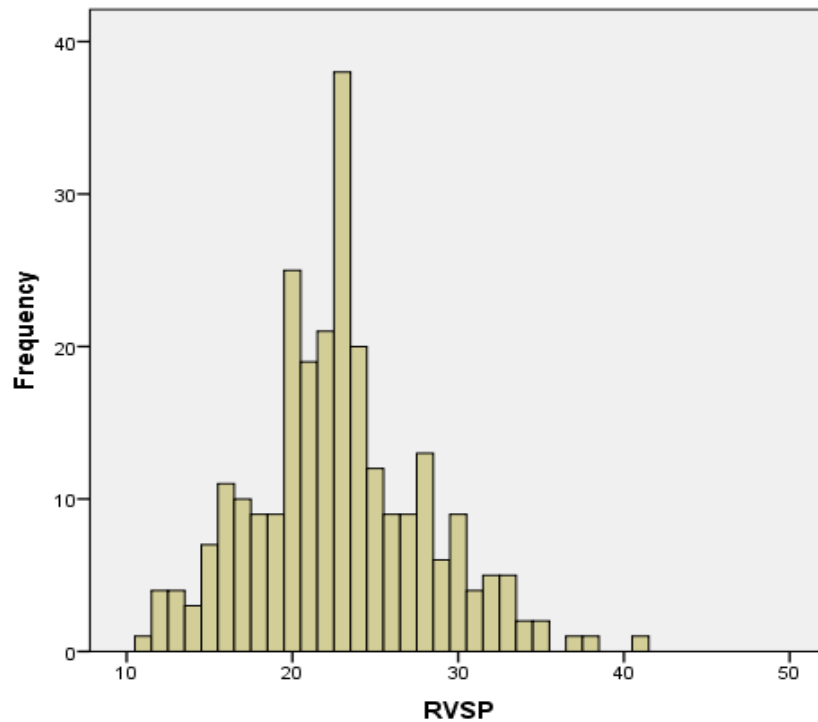


Abbildung 1: Graphische Darstellung der RVSP Verteilung im untersuchten Gesamtkollektiv.

3.2.1 RVSP innerhalb der tibetischen Probandengruppe

Innerhalb des tibetischen Studentenkollektivs ergab sich ein Mittelwert von 22,8mmHg. Die Standardabweichung bei 4,9mmHg, sowie die dem Gesamtkollektiv entsprechenden Werte für Minimum und Maximum (siehe Tabelle 4).

RVSP	Mean	22,83mmHg
	Standard Deviation	4,917mmHg
	Minimum	11,00mmHg
	Maximum	41,00mmHg

Tabelle 4: Verteilung des RVSP innerhalb des tibetischen Kollektivs.

Lediglich ein Studienteilnehmer des tibetischen Kollektivs erreichte einen Wert oberhalb der als signifikant geltenden Schwelle von 37,0mmHg (siehe Abbildung 2).

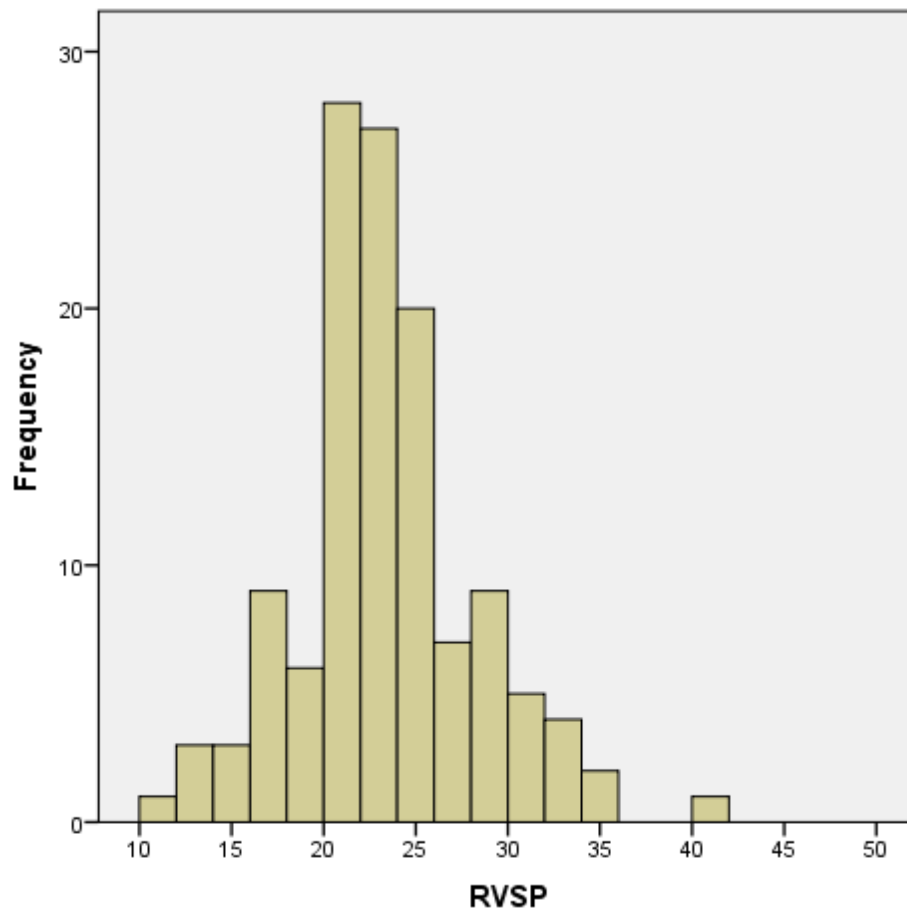


Abbildung 2: Darstellung der Verteilung des RVSP innerhalb der tibetischen Studentengruppe.

3.2.2 RVSP innerhalb der han-chinesischen Probandengruppe

Im Kollektiv der Studienteilnehmer mit han-chinesischem Ursprung ergab sich hinsichtlich des gemessenen RVSP ein Mittelwert von 23,0mmHg. Die Standardabweichung lag bei 5,4mmHg, der minimal gemessene Wert bei 12,0mmHg, und das Maximum bei 38,0mmHg (siehe Tabelle 5).

RVSP	Mean	23,00mmHg
	Standard Deviation	5,416mmHg
	Minimum	12,00mmHg
	Maximum	38,00mmHg

Tabelle 5: Tabellarische Darstellung der Verteilung des RVSP innerhalb des han-chinesischen Studienkollektivs.

Von allen Studienteilnehmern mit han-chinesischem Ursprung zeigte lediglich einer einen RVSP von über 37,0mmHg, sowie ein weiterer einen Wert von exakt 37,0mmHg (siehe Abbildung 3).

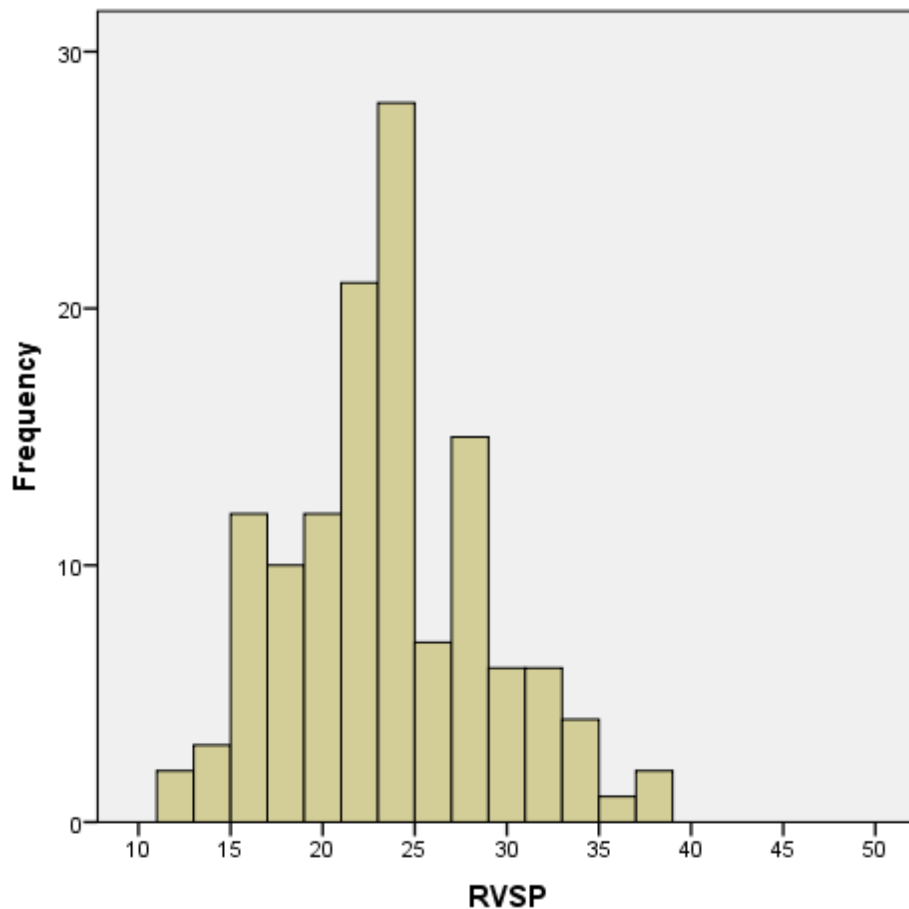


Abbildung 3: Graphische Darstellung der Verteilung des RVSP innerhalb des han-chinesischen Kollektivs.

3.3 Verteilung der enddiastolischen rechtsventrikulären freien Wanddicke

Die Auswertung der rechtsventrikulären freien Wanddicke am Ende der Diastole (right ventricular lateral wall enddiastolic diameter - RVLWdD) war bei allen 289 Studienteilnehmern möglich. In der statistischen Auswertung hinsichtlich der Verteilung im Gesamtkollektiv ergab sich ein Mittelwert von 4,55mm, sowie eine Standardabweichung von 0,569mm. Der kleinste gemessene Wert lag bei 3,00mm, der größte gemessene Wert für die Muskelstärke des RV lag bei 6,00mm (siehe Tabelle 6).

		RVLWdD
Anzahl	messbar	289
	nicht messbar	0
Mean		4,55mm
Standard Deviation		0,569mm
Minimum		3,00mm
Maximum		6,00mm

Tabelle 6: Verteilung der RVLWdD innerhalb des Gesamtkollektivs.

Innerhalb des Gesamtkollektivs gab es 150 Individuen mit Werten im Bereich von 5,00mm und mehr. Dies ist die als Zeichen für eine Hypertrophie relevant geltende Schwelle. (178) Neun Individuen hatten jedoch eine RVLWdD von 6,00mm und somit nach den aktuellen Leitlinien Zeichen einer rechtsventrikulären Hypertrophie (siehe Abbildung 4). (178)

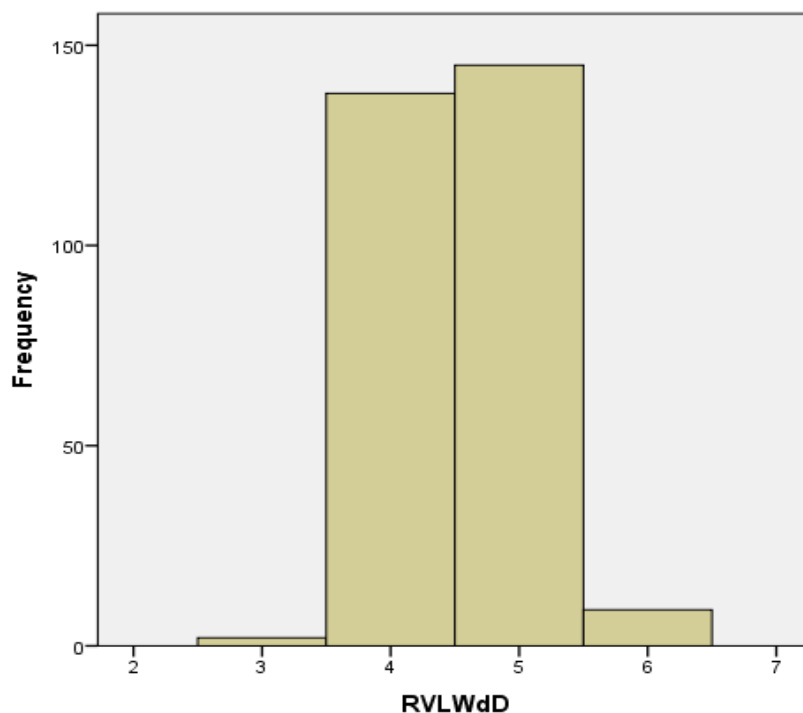


Abbildung 4: Graphische Darstellung der RVLWdD innerhalb des gesamten untersuchten Kollektivs.

3.3.1 RVLWdD innerhalb des tibetischen Kollektivs

Bei der statistischen Auswertung der echokardigraphisch ermittelten Daten des RVLWdD im Kollektiv der Studenten mit tibetischem Ursprung ergab sich ein Mittelwert von 4,51mm, sowie eine Standardabweichung von 0,562mm. Der kleinste gemessen

Wert lag bei 4,00mm, die maximal gemessene Myokarddicke lag bei 6,00mm (siehe Tabelle 7).

RVLWdD	Mean	4,51mm
	Standard Deviation	0,562mm
	Minimum	4,00mm
	Maximum	6,00mm

Tabelle 7: Verteilung des RVLWdD innerhalb des tibetischen Kollektivs.

Fünf Studentenaus der Gruppe der Tibeter wiesen eine RVLWdD von 6,00mm auf, 67 Studenten besaßen eine rechtsventrikuläre Myokarddicke von 5,00mm, 72 eine Wanddicke von 4,00mm und keines der untersuchten Individuen mit tibetischem Ursprung wies eine RVLWdD von 3,00mm auf (siehe Abbildung 5).

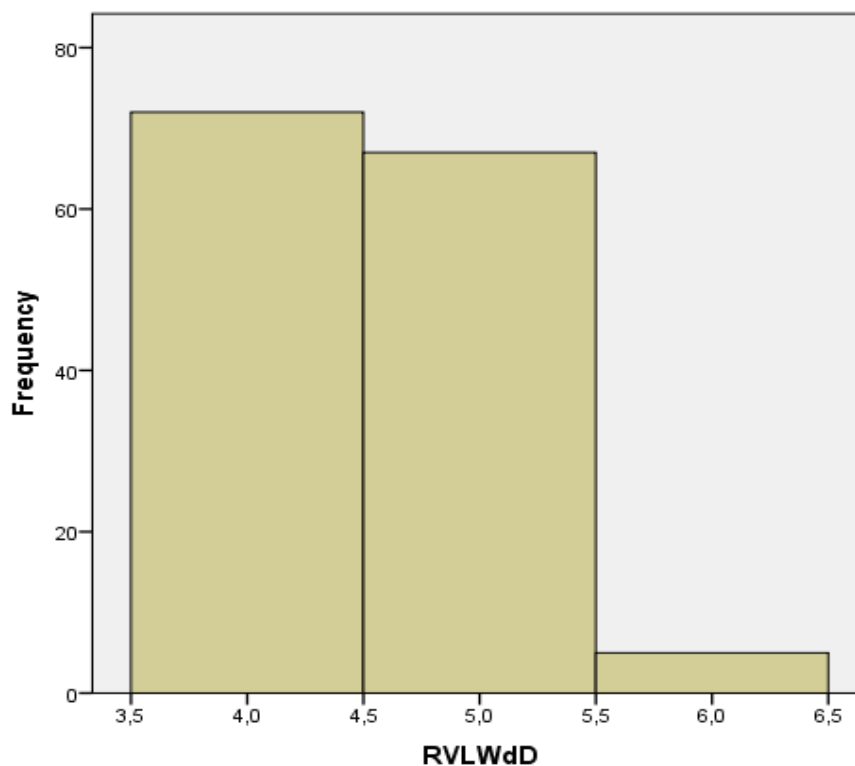


Abbildung 5: Graphische Darstellung des Verteilungsmusters des RVLWdD innerhalb des tibetischen Kollektivs.

3.3.2 RVLWdD innerhalb des han-chinesischen Kollektivs

Bezogen auf das han-chinesische Studentenkollektiv der Lhasa Field Study ergab sich ein Mittelwert von 4,57mm, sowie eine Standardabweichung von 0,584mm. Die minimal gemessene rechtsventrikuläre Wanddicke lag bei 3,00mm, der maximal gemessene Wert diesbezüglich bei 6,00mm (siehe Tabelle 8).

RVLWdD	Mean	4,57mm
	Standard Deviation	0,584mm
	Minimum	3,00mm
	Maximum	6,00mm

Tabelle 8: Verteilung der Eckdaten des RVLWdD innerhalb des han-chinesischen Studienkollektivs.

Im gesamten han-chinesischen Studentenpool befanden sich vier Individuen mit einem RVLWdD von 6,00mm, 77 Studenten wiesen eine rechtsventrikuläre freie Wanddicke von 5,00mm auf, 62 besaßen einen Durchmesser von 4,00mm und 2 Individuen zeigten einen RVLWdD von lediglich 3,00mm (siehe Abbildung 6).

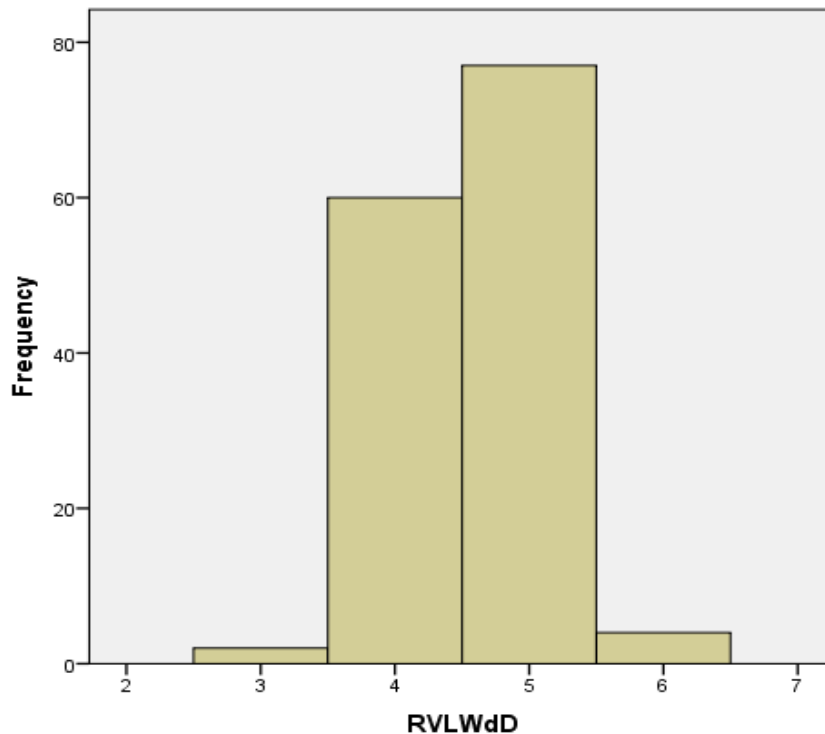


Abbildung 6: Verteilung des RVLWdD in der Gruppe der han-chinesischen Studenten.

3.4 Prüfung der Signifikanz des Verteilungsmusters

Ethnische Unterschiede

Zur Überprüfung eines möglicherweise vorliegenden, signifikanten Unterschiedes zwischen den beiden ethnischen Untergruppe hinsichtlich RVLWdD wurde der sogenannte U-Test durchgeführt und die einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) für die Verteilung des RVSP. Bei letzterem Verfahren ergab sich für die Verteilung des RVSP ein Signifikanzlevel von 0,796. Die Durchführung des U-Tests hinsichtlich der Verteilung des RVLWdD ergab ein Signifikanzlevel von 0,406.

Geschlechtliche Unterschiede

Zur Überprüfung einer eventuell relevanten, unterschiedlichen geschlechtlichen Verteilung des RVLWdD wurde der U-Test nochmals für die weiblichen und männlichen Untergruppen der unterschiedlichen ethnischen Gruppen durchgeführt. Es ergab sich ein Signifikanzlevel von 0,862 beim Vergleich der beiden männlichen Studentengruppen, sowie ein Signifikanzlevel von 0,228 für die weiblichen Studienteilnehmer.

Auch für die Verteilung des RVSP innerhalb der geschlechtlichen Untergruppen der ethnischen Kohorten wurde die einfaktorielle Varianzanalyse nochmals durchgeführt. Hier ergab sich ein Signifikanzniveau von 0,131 für die Analyse des männlichen Kollektivs, sowie ein Signifikanzniveau von 0,106 für den Pool der weiblichen Studienteilnehmer unterschiedlichen ethnischen Hintergrunds.

4. Diskussion

4.1 Hypoxie-induzierte Pulmonale Hypertonie

Ziel dieser Arbeit war es die unter 1.3 genannte These zu überprüfen. Aufgrund der o.g. genetischen Unterschiede zwischen Menschen tibetischen, und solchen han-chinesischen Ursprungs (Beall et al. 2010, Simonson et al. 2010, Yi et al. 2010, Patel et al. 2008, Hu et al. 2003, Coulet et al. 2003, Peng et al. 2011) ist die Vermutung naheliegend, dass eine längere Exposition gegenüber hypobaren, hypoxischen Bedingungen bei Individuen mit einer besseren genetischen „Adaptation“ an eben solche Bedingungen geringere, oder sogar keine relevanten, pathologischen Langzeitfolgen auf die kardiopulmonale

Zirkulation zur Folge hat. Zur Prüfung dieser These erschien die Wahl einer jungen, medizinisch möglichst nicht vorbelasteten Kohorte mit einer möglichst gleichen Anzahl von Individuen beider ethnischer Gruppen sinnvoll. Diagnostik der Wahl stellte hierbei die Echokardiographie des rechten Herzens dar. Dieses non-invasive Verfahren ist nicht nur kostengünstig, sondern stellt auch in der klinischen Routine aufgrund seiner hohen Sensitivität und Spezifität bezüglich der Frage nach einer Rechtsherzbelastung das Tool der Wahl im Rahmen des Screenings dar. (Gruenig et al. 2010, Rudski et al. 2010)

Vor einigen Jahren wurde bereits eine Studie zur Beurteilung der Auswirkungen der akuten und subakuten Exposition gegenüber hypobarer Hypoxie durch unser Institut durchgeführt (und hierauf basierend die Phosphodiesterase Typ 5 Inhibitor-Therapie (PDE5i) für die PH initiiert), (Ghofrani et al. 2004) jedoch ist aktuell noch keine medikamentöse Therapie für die höhenbedingte hPH zugelassen. Auch wurde im Zuge der oben genannten Studie kein Augenmerk auf die in dieser Arbeit im Fokus stehenden Unterschiede verschiedener ethnischer Gruppen gelegt. Da aber eben genau diese Unterschiede für die Findung neuer, wirkungsvoller Therapieformen nicht nur der hPH, sondern auch anderer Untergruppen der Pulmonalen Hypertonie wichtig sind, wurde als Ort für diese Arbeit das tibetische Hochplateau mit seinen Bewohnern gewählt. Da in Lhasa aufgrund der Zusammenarbeit mit der Tibetischen Universität Lhasa bereits die Grundvoraussetzungen für eine solche Studie erfüllt waren (Geräte, Räumlichkeiten, tibetisch- und chinesischsprachiges Personal) sowie ein, verglichen zu anderen Regionen Tibets, hoher Anteil an neu in diese Höhe zugewanderten Menschen han-chinesischen Ursprungs, (Department of Population 2000) wurde dies als erster Ort der im Rahmen der langjährig geplanten Kooperation stattfindenden Lhasa Field Study gewählt.

Die untersuchte Kohorte setzte sich wie bereits in 3.1 beschrieben zusammen (s. auch Tabelle 1): 289 Studenten aufgeteilt in 144 han-chinesischen Ursprungs, und 145 tibetischen Ursprungs. Die geschlechtliche Aufteilung der Gruppen war wie folgt: 70 weibliche Studenten han-chinesischer Herkunft, 74 männliche, 84 weibliche Studenten tibetischen Ursprungs, sowie 61 männliche.

4.2 Auswertung der Daten

Im Rahmen der statistischen Auswertung der während dieser Studie erhobenen echokardiographischen Daten hinsichtlich des RVSP, sowie der Dicke der freien rechtsventrikulären Wand als Marker für das Vorliegen einer relevanten Rechtsherzbelastung (wie etwa bedingt durch eine Hypoxie-induzierte Pulmonalen Hypertonie) konnte bezüglich des Verteilungsmusters kein gravierender Unterschied zwischen Probanden des tibetischen Kollektivs und jenen des han-chinesischen Kollektivs gefunden werden (p-Werte 0,796 bzw. 0,406). (siehe 3.4).

Auch die Prüfung auf eine möglicherweise vorliegende, unterschiedliche Verteilung der beiden Parameter zwischen den geschlechtlichen Untergruppen der ethnischen Gruppen ergab keine signifikanten Unterschiede. So ergab sich in der einfaktoriellen Varianzanalyse bezüglich der Verteilung des RVSP innerhalb der geschlechtlichen Untergruppen für die männlichen Probanden ein p-Wert von 0,131, sowie ein p-Wert von 0,106 für die weibliche Untergruppe. Auch im U-Test bezüglich der Verteilung des RVLWdD zeigte sich keine unterschiedliche Verteilung zwischen den gleichgeschlechtlichen Gruppen unterschiedlicher ethnischer Herkunft. Der Test ergab für das männliche Kollektiv einen p-Wert von 0,862, sowie einen p-Wert von 0,228 für das weibliche Studienkollektiv.

Es zeigte sich außerdem, dass im Gesamtkollektiv lediglich zwei Individuen einen RVSP über 37,00mmHg aufwiesen, sowie neun Individuen einen RVLWdD von 6,00mm. Die beiden Individuen mit erhöhtem rechtsventrikulärem systolischem Druck gehörten ebenfalls zur Gruppe der Individuen welche eine rechtsventrikuläre Hypertrophie aufwiesen. Diese Individuen erfüllten somit (in beiden oben genannten Punkten) die für die echokardiographische Diagnostik der PH erforderlichen Kriterien. (Howard et al. 2012)

Eine invasive Studie über den Einfluss längerer hypobarer Hypoxie auf die Hämodynamik des kleinen Kreislaufs in Bewohnern des kirgisischen Hochlands (Aldashev et al. 2002) zeigte einen größeren Anteil an hPH im untersuchten Kollektiv (ca. 20%). Hierbei erfolgte eine Unterteilung der untersuchten Individuen in drei Gruppen: 1) normale Hämodynamik, 2) Hyperreaktive (mPAP-Anstieg um das 2-fache des Ruhewertes unter hypoxischen Bedingungen als Zeichen der ausgeprägten HPV) sowie 3) hPH. Individuen der 2. Gruppe zeigten in einer invasiven Verlaufskontrolle nach 10 Jahren einen weiter angestiegenen mPAP, wohingegen Individuen aus Gruppe 1 keine signifikante Änderung des Ruhewertes zeigten. Problematisch an dieser Studie ist jedoch die aus ethischer Sicht sicherlich richtige „Vorselektion“ des Kollektivs für die invasive

Diagnostik. Hier wurden lediglich Probanden aus dem gesamten untersuchten Kollektiv (136 von 741) herangezogen, welche vermehrte Dyspnoe angaben. Es ist daher anzunehmen, dass der prozentuelle Anteil an hPH im Gesamtkollektiv weitaus niedriger gelegen hätte, als in dieser o.g. Gruppe. Ein weiterer Kritikpunkt ist, dass die o.g. Messungen ca. eine Woche nach dem Abstieg auf eine Höhe von lediglich ca. 760m erfolgten, und somit die hypoxisch-vasokonstriktive Komponente in der invasiven Messung fehlt. (Aldashev et al. 2002) Invasive Studien aus dem lateinamerikanischen Raum (Penaloza et al. 1963, Penaloza et al. 1962, Sime et al. 1963) zeigten den Einfluss der hypobaren Hypoxie auf die kardiopulmonale Zirkulation im Verlauf des Lebens und stellten fest, dass ein höherer Anteil der bolivischen Bevölkerung, welche in größeren Höhen wohnt einen erhöhten mPAP sowie PVR im Sinne einer hPH aufweist. Post mortem gewonnenen Präparate bestätigten eine signifikante Hypertrophie des rechten Herzens als Zeichen der chronischen Rechtsherzbelastung, sowie Hypertrophie der Media der pulmonal-arteriellen Gefäße im Sinne einer hPH. (Penaloza et al. 1963, Penaloza et al. 1962, Sime et al. 1963, Penaloza et al. 1960, Penaloza et al. 1961, Arias-Stella et al. 1962, Recavarren et al. 1964)

Penaloza und Arias-Stella haben eine gute Zusammenfassung zur Korrelation zwischen Höhe und mPAP geliefert. (Penaloza et al. 2007) Hierfür Stellten sie eine Reihe von Studien gegenüber, welche zeigten, dass in Höhen bis zu 3000m Meter Individuen größtenteils normale mPAP Werte aufwiesen, (Vogel et al. 1962, Grover et al. 1990, Michelli et al. 1960, Ordonez 1969, Miao et al. 1989) Individuen welche in Regionen zwischen 3500 und 3700m lebten wiesen größtenteils hochnormale mPAP Werte auf, (Hultgren et al. 1965, Antezana et al. 1982, Yang et al. 1987) und Individuen in Höhen um 4000m zeigten nach der Definition der PH erhöhte mPAP Werte. (Penaloza et al. 1971b, Penaloza et al. 1963, Yang et al. 1987) Besonders auffallend war hierbei der hohe Anteil an hPH in Leadville, Colorado, (Vogel et al. 1962, Grover et al. 1990) sowie der sehr niedrige Anteil an hPH in Lhasa, Tibet. (Grover et al. 1993)

Vergleicht man nun die dieser Arbeit zugrunde liegenden echokardiographischen Daten mit den invasiven und histologischen Daten der o.g. Studien, so scheint der relativ geringe Anteil an hPH im untersuchten Kollektiv durchaus plausibel. Die Tatsache, dass im Rahmen der hier ausgewerteten Daten kein signifikanter Unterschied zwischen Studenten des tibetischen und Studenten des han-chinesischen Kollektivs hinsichtlich der echokardiographischen Zeichen einer Rechtsherzbelastung gezeigt werden konnte

verwundert durchaus. Gerade in Anbetracht der unter 1.2.5 genannten (Yi et al. 2010, Patel et al. 2008, Hu et al. 2003, Coulet et al. 2003, Peng et al. 2011) genetischen Unterschiede der beiden ethnischen Gruppen wäre dies durchaus zu erwarten gewesen. Hier wäre einerseits denkbar, dass die untersuchten Studenten des han-chinesischen Kollektivs tatsächlich nur für die Zeit des Studiums nach Lhasa kamen, und daher im Vorfeld in weitaus niedriger gelegenen Gegenden wohnten. Zwar wären auch nach 2 bzw. 3 Jahren in dieser Höhe Zeichen einer Rechtsherzbelastung im Sinne einer hPH durchaus möglich gewesen, jedoch ist es ebenso gut möglich, dass diese Zeitspanne bei jungen, gesunden Erwachsenen noch nicht ausreichend ist um eine hPH zu entwickeln. Der geringe Anteil an tibetischen Studenten mit Zeichen einer Rechtsherzbelastung war durchaus erwartet.

4.3 Kritikpunkte

Vorselektion

Zwar wurde im Rahmen dieser Arbeit ein großes Kollektiv untersucht, jedoch ist ein wesentlicher Kritikpunkt die Tatsache, dass diejenigen Studenten, welche aus niedriger gelegenen Regionen im Rahmen ihres Studiums nach Lhasa kamen und aufgrund einer ausgeprägten AMS Symptomatik (ggf. sogar HAPE oder HACE) ihren Aufenthalts aus medizinischen Gründen beenden mussten, gar nicht erst untersucht werden konnten. Dieses Kollektiv weißt jedoch aufgrund einer ausgeprägten Akutreaktion mit starker HPV auch eine erhöhtes Risiko für die Ausbildung einer CMS und hPH auf. (West 2012, Maggiorini et al. 2003) Es fand somit ungewollt eine Vorselektion des Probandenkollektivs statt. Daher stellt sich die Frage ob nicht genau diese Individuen, hätten sie einen langsamen Aufstieg und somit adäquate Zeit zur Akklimatisierung gehabt, nicht auch diejenigen gewesen wären, welche typischerweise eine hPH entwickelt hätten. Diese These lässt sich so jedoch kaum überprüfen.

Echokardiographische Parameter

Die echokardiographische Diagnostik des rechten Herzens zur Evaluation einer möglichen Rechtsherzbelastung im Rahmen einer PH umfasst weitaus mehr Parameter

als die im Rahmen dieser Arbeit verwendeten. (Rudski et al. 2010, Howard et al. 2010) Da jeder Parameter für sich in der Erhebung, sowie seiner diagnostischen Relevanz fehlerbehaftet sein kann, ist eine detailliertere Ausarbeitung der erhobenen Datensätze nach oben genannten Leitlinien (Howard et al. 2010) im Rahmen einer ausführlichen, nachfolgenden Arbeit daher wünschenswert.

Gerade die echokardiographischen Parameter hinsichtlich der systolischen Funktion des rechten Ventrikels sollten aus pathophysiologischer Sicht bei der Frage nach dem Vorliegen einer relevanten Rechtsherzbelastung nicht außen Acht gelassen werden. So kann die anfänglich gegen die erhöhte Nachlast (steigender PVR) wirkungsvolle, kompensatorische Hypertrophie des rechten Ventrikels im Rahmen einer PH im längeren Verlauf den Anforderungen nicht gerecht werden und es kommt zur ventrikulären Dilatation mit Funktionsverlust als Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz (Ghio et al. 2010, Bogaard et al. 2009). Ein normaler RVSP kann demnach durchaus bei geminderter rechtsventrikulärer Funktion und Dilatation des RA und RV im Rahmen einer schweren PH vorkommen und stellt ein prognostisch schlechtes Zeichen dar. (Bogaard et al. 2009)

Weiterführende Diagnostik

Um neben anamnestischen Angaben bezüglich möglicher Vorerkrankungen andere Ursachen für das Vorliegen einer PH auszuschließen oder auch zu diagnostizieren, sollten weitere, bereits erhobene, Untersuchungsergebnisse mit in die folgenden Studien einfließen. Die gewonnenen EKG-Daten, Analysen der durchgeführten Lungenfunktionstests, aber auch eine echokardiographische Diagnostik des linken Herzens sollten daher zur ausführlicheren Beurteilung in der abschließenden Auswertung der Studie berücksichtigt werden.

Sowohl zur Diagnose als auch dem sicheren Ausschluss einer PH ist der Rechtsherzkatheter der diagnostische Goldstandard, (Simonneau et al. 2009) und sollte daher auch im Weiteren Verlauf der Lhasa Field Study in Erwägung gezogen werden. Die längerfristige Betreuung der nach invasiver Messung der pulmonalen Hämodynamik mit hPH diagnostizierten Individuen ist auch aus wissenschaftlicher Sicht von Interesse. Zwar ist die hPH durch Abstieg in niedrigere Höhen reversibel, (León-Velarde et al. 2005) jedoch ist genau diese einfachste Form der „Therapie“ aufgrund familiärer, sozialer, beruflicher, kultureller und religiöser Bindungen oftmals nahezu unmöglich. Die Etablierung einer wirkungsvollen Therapie sollte daher Ziel der bisher noch in Planung befindlichen invasiven Diagnostik sein.

Faktor Zeit

Zwar wurden bewusst keine Studenten des 1. Lehrjahres der Tibetischen Universität Lhasa als Probanden für das Kollektiv der Studie rekrutiert, jedoch wurde im untersuchten Probandenpool die Auswertung der im Rahmen eines Anamnesebogens bereits gestellten Frage nach der Länge des Aufenthalts in großer Höhe, bzw. dem Zeitpunkt und der Dauer des letzten Aufenthalts in geringerer Höhe noch nicht berücksichtigt.

4.4 Verbesserungsvorschläge und Aussichten

Untersuchungsbedingungen

Wie bereits oben erwähnt gab es zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch keine angulierbaren Echokardiographieliegen mit linksseitiger Aussparung zur besseren Darstellung des Vierkammerblicks bzw. der Einstellen des subcostalen Vierkammerblicks. Diese würden sicherlich die Qualität der gewonnenen Bilder und somit auch Daten deutlich verbessern. Die Ausstattung der Untersuchungsräume mit speziellen Untersuchungsliegen wurde daher bereits für die im Rahmen der Lhasa Field Study noch folgenden Studienaufenthalte in die Wege geleitet. Auch könnte über eine kontrastmittelverstärkte Echokardiographie bei Probanden mit einer geringen, oder ohne eine unter Standardbedingungen nachweisbaren Trikuspidalklappeninsuffizienz nachgedacht werden. Dies würde zwar die Diagnostik an sich zeitlich verlängern, wäre hinsichtlich der Qualität der gewonnen Daten und somit auch der Aussagekraft der Studienergebnisse zu begrüßen.

Ein weiteres wichtiges diagnostisches Tool stellt die Stressechokardiographie dar. So konnte in einer Reihe von Studien gezeigt werden, dass Hochlandbewohner unter Belastung mit einer Erhöhung des sPAP um bis 100% des Ruhewertes reagieren. (Banchero et al. 1966, Vogel et al. 1962, Grover et al. 1990, Hultgren et al. 1965, Antezana et al. 1982) Dies ist v.a. durch die hypertrophierte Media der pulmonal-arteriellen Gefäße bedingt. Diese haben hierdurch bereits in Ruhe einen höheren PVR, und sind somit durch ihre Steifigkeit nicht mehr in der Lage sich unter Belastung zu weiten um den gesteigerten Blutfluss ungehindert passieren zu lassen. Da die zugrunde liegenden strukturellen Veränderungen des pulmonal-arteriellen Gefäßbetts aus ethischen

Gründen nicht histologisch gesichert werden können, ist diese non-invasive Methode somit Mittel der Wahl diese These indirekt zu überprüfen. Zwar konnte im Rahmen dieser Arbeit kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Verteilung einer hPH bedingten Rechtsherzbelastung zwischen den beiden untersuchten ethnischen Gruppen gezeigt werden, es ist jedoch durchaus vorstellbar, dass mittels Stressechokardiographie Individuen, welche bereits ein hypertrophiertes, engeres pulmonal-arterielles Gefäßbett haben, aber nach keine echokardiographischen Zeichen der Rechtsherzbelastung aufweisen, herausgefiltert werden können. Diese Individuen sollten dann in einer erneuten Kontrolle in weiteren ca. 2 bis 3 Jahren wieder echokardiographisch auf Zeichen der hPH untersucht werden. Es ist davon auszugehen, dass in diesem Kollektiv einige Individuen im Laufe der Zeit eine relevante Rechtsherzbelastung entwickeln. Die Anschaffung der apparativen Voraussetzungen zur Durchführung dieser Untersuchung erscheint daher für die kommenden Studienaufenthalte sinnvoll.

Höhe

Die bisherigen Daten weisen darauf hin, dass die Exposition der studentischen Probanden gegenüber der in Lhasa (3650m ü.N.N.) herrschenden hypobaren Hypoxie zur Ausbildung einer Hypoxie-induzierten PH nicht stark genug ist. Es wird daher im Rahmen der folgenden Studienaufenthalte ein Augenmerk auf Bewohner höherer Regionen des tibetischen Hochplateaus gelegt werden. Aufgrund der dort stärker ausgeprägten Hypoxie (Barryand et al. 2003) ist eine stärkere Belastung des kardiopulmonalen Systems bedingt durch eine ausgeprägtere HPV zu erwarten. Ferner ist wahrscheinlich, dass aufgrund der genetischen Unterschiede zwischen Tibetern und Han-Chinesen ein erhöhtes Aufkommen von Personen mit echokardiographischen Zeichen einer PH auf Seiten der han-chinesischen Bevölkerung zu finden sein wird. (Peng et al. 2011, Mejia et al. 2005)

Kollektiv

Zwar wurde im Rahmen dieser Arbeit die Auswirkung der hypobaren Hypoxie auf die pulmonale Zirkulation untersucht, jedoch beinhaltete das Studienkollektiv nur junge Studenten. Da sich das Volk der Tibeter im Verlauf der Jahrtausende an das Leben unter eben solchen Bedingungen angepasst hat (Peng et al. 2011) ist die Tatsache, dass lediglich

einer der tibetischen Probanden typische PH-Zeichen in der echokardiographischen Untersuchung zeigt, keine Überraschung. Auf Seiten der han-chinesischen Studenten ist fraglich, ob die verbrachte Zeit in Lhasa bereits ausreicht um eine hPH zu entwickeln. Es wird daher im weiteren Verlauf der Studie wie bereits erwähnt ein älteres Kollektiv in die Untersuchungen mit einbezogen werden. Hierbei sollte jedoch auf die bekannten Vorerkrankungen ein besonderes Augenmerk gerichtet werden, gibt es doch eine Reihe von anderen Ursachen, welche die Ausbildung einer PH begünstigen können. (Simonneau et al. 2013) Gerade pulmonale Erkrankungen welche den Gasaustausch beeinflussen führen im Hinblick auf die Physiologie der HPV und Pathogenese der hPH zu einer Aggravation des Krankheitsbildes. Eine Raucheranamnese beispielsweise ist somit als ein wichtiger Bestandteil bei der Datenerhebung zu werten. Auch wird die Akquise der Daten bezüglich der Länge des Aufenthalts in der aktuellen Höhenlage bzw. der letzte Aufenthalt in geringerer Höhe Teil der nachfolgenden Arbeit werden.

Weiterführende Diagnostik

Anhand der erhaltenen Daten ist eine weitere Selektion des Kollektivs bzw. der Untergruppen denkbar: Es könnten beispielsweise diejenigen Individuen, welche einen unerwartet niedrigen RVSP und schlanken RV aufweisen zusammengefasst werden. Blutproben der in dieser Gruppe enthaltenen Probanden sollten dann einer detaillierten genetischen Diagnostik unterzogen werden, welche Aufschluss geben könnten über mögliche genetische Grundlagen der Anpassungsmechanismen an das Leben in großer Höhe. Im Umkehrschluss sollten diejenigen Studienteilnehmer, welche grenzwertige Werte für RVSP und RV aufwiesen, oder sogar echokardiographische Zeichen einer PH hatten ebenfalls auf genetischer Ebene genauer betrachtet werden.

Für die Gruppe derjenigen Probanden, welche echokardiographische Merkmale einer PH aufweisen, sollten dann im Rahmen der weiterführenden Diagnostik und Therapiefindung eine invasive Messung der pulmonalen Hämodynamik mittels Rechtsherzkatheter und gegebenenfalls pharmakologische Testung erfolgen. So könnte einerseits der Frage nach der genetischen Grundlage der Adaptationsmechanismen bzw. der Maladaptation mit Ausbildung einer Hypoxie-bedingten PH nachgegangen werden, andererseits parallel auch nach einer sinnvollen Therapie der an hPH erkrankten Individuen gesucht werden.

4.5 Schlussfolgerung

Die Analyse der gewonnenen echokardiographischen Daten des Studentenkollektivs der Lhasa Field Study lässt den Schluss zu, dass der bisher bekannte genetische Unterschied zwischen Han-Chinesen und Tibetern hinsichtlich der Adaptation an das Leben in großer Höhe unter den in Lhasa gegebenen Bedingungen noch keinen Signifikanten Unterschied hinsichtlich der kardiopulmonalen Adaptation bewirkt. So konnten keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung des RVSP, sowie RVLWdD zwischen tibetischem und han-chinesischem Kollektiv, sowie den Geschlechtern gezeigt werden. Dies könnte einerseits dadurch bedingt sein, dass es sich bei den Individuen mit han-chinesischem Ursprung um Studenten handelt, welche sich lediglich zum Studium in Lhasa aufhalten, und in den Semesterferien wieder in niedrigere Höhen zu ihren Familien reisen. Diese Frage lässt sich jedoch erst nach der noch ausstehenden Auswertung des Fragebogens beantworten.

Eine weitere Möglichkeit ist sicherlich, dass die in dieser Höhe verbrachte Zeit noch nicht ausreichend ist um signifikante Zeichen einer Hypoxie-bedingten Pulmonalen Hypertonie auszubilden. Diese Annahme könnte überprüft werden, indem ein älteres Kollektiv zum echokardiographischen Screening herangezogen wird. Es sollte hierbei jedoch auf die oben genannten Faktoren geachtet werden (Vorerkrankungen, Länge des tatsächlichen Aufenthalts in der Höhe). Basierend auf den bisher gewonnenen Erkenntnissen wäre hierbei zu erwarten, dass in der Gruppe der Probeanden mit han-chinesischem Ursprung eine höhere Anzahl von Individuen mit echokardiographischen Zeichen einer Pulmonalen Hypertonie zu finden sein wird. (Peng et al. 2011, Mejia et al. 2005) Bereits noch während der Auswertung der Daten dieser Arbeit wurde daher ein solches Kollektiv untersucht. Die Auswertung der Daten wird Gegenstand einer folgenden Ausarbeitung sein. Junge, gesunde Individuen ohne Zeichen der chronischen Rechtsherzbelastung in Ruhe könnten durchaus bereits pulmonal-vaskulären Veränderungen aufgrund der hypobaren Hypoxie aufweisen. Dieses Kollektiv gilt es durch das Verfahren der Stressechokardiographie herauszufiltern und dann längerfristig echokardiographisch zu kontrollieren. Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Verteilung innerhalb der beiden ethnischen Gruppen wäre innerhalb dieser dann gewonnenen Untergruppe aufgrund der bereits genannten genetischen Unterschiede (Yi et al. 2010, Patel et al. 2008, Hu et al. 2003, Coulet et al. 2003, Peng et al. 2011) sicherlich zu erwarten.

5. Zusammenfassung

Einleitung: Über 150 Millionen Menschen leben in Höhen über 2500m. (Pasha et al. 2010) Unter den hier vorherrschenden Bedingungen der hypobaren Hypoxie (Bouchard et al. 1992, Mizuno et al. 2008) kommt es zur globalen Hypoxischen Vasokonstriktion der pulmonal-arteriellen Gefäße. (Levine et al. 1997, Smith et al. 2012, Swenson et al. 1994) Längerfristig bewirkt dies über Remodellingprozesse bei einigen Individuen die Ausbildung einer Hypoxie-induzierten Pulmonalen Hypertonie. (León-Velarde et al. 2005) Individuen mit tibetischer Abstammung sind genetische bedingt jedoch weitaus besser an das Leben in der Höhe angepasst. (Mejia et al. 2005, Yi et al. 2010)

Material und Methodik: Als Teil der langjährig angelegten Lhasa Field Study war es Aufgabe dieser Arbeit die echokardiographischen Unterschiede in einem Kollektiv aus tibetischen und han-chinesischen Studenten hinsichtlich der Verteilung des RVSP und RVLWdD zu untersuchen. Hierfür wurde der RVSP durch (sofern vorhanden) Anlotung der Trikuspidalklappeninsuffizienz abgeleitet, sowie der RVLWdD sowohl in der parasternal kurzen Achse, also auch dem subcostalen Vierkammerblick gemessen. Die erhaltenen Daten wurden dann auf Zeichen einer Rechtsherzbelastung, (Rudski et al. 2010, Howard et al. 2012) sowie signifikanten Verteilungsmustern geprüft.

Ergebnisse: Die statistische Auswertung der Daten des Gesamtkollektivs sowohl für RVSP, als auch RVLWdD zeigte auf Seiten beider ethnischer Gruppen eine Normalverteilung. Lediglich 2 Individuen besaßen Zeichen einer relevanten Rechtsherzbelastung.

Diskussion: Anhand der Analyse der gewonnenen Daten lässt sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Verteilungsmusters echokardiographischer Zeichen einer Hypoxie-bedingten Rechtsherzbelastung zeigen. Es liegt daher die Vermutung nahe, dass die Bedingungen, welche in Lhasa vorherrschen nicht ausreichend sind um eine hPH hervorzurufen. Es sei jedoch angemerkt: 1) Die Auswertung der Daten bezüglich der Länge des Aufenthalts in Lhasa steht aktuell noch aus. Eine Unterbrechung des Aufenthalts würde das pulmonalvaskuläre Remodelling umkehren. (León-Velarde et al. 2005, Penaloza et al. 2007) 2) Individuen welche bereits zu Beginn ihres Studiums starke Beschwerden hatten und dieses abbrechen mussten wurden hier nicht untersucht. Diese Personen sind jedoch deutlich anfälliger für die Ausbildung einer hPH. (West 2012, Maggiorini et al. 2003)

Abstract

Introduction: More than 150 million people live above 2500m. (Pasha et al. 2005) Conditions of hypobaric hypoxia like this (Bouchard et al 1992, Mizuno et al. 2008) lead to a global pulmonary arterial hypoxic vasoconstriction. (Levine et al. 1997, Smith et al. 2012, Swenson et al. 1994) On a long-term basis some individuals may present with hypoxia induced pulmonary hypertension as a result of pulmonary vascular remodelling. (León-Velarde et al. 2005) Individuals of tibetan origin are better adapted to life under these circumstances on a genetic basis. (Mejia et al. 2005, Yi et al. 2010)

Material and methods: Being part of the greater Lhasa Field Study, goal of this work was to investigate possible differences in the distribution of RVSP as well as RVLWdD in a cohort of students with tibetan as well as an-chinese origin. RVSP was measured by calculation out of tricuspid valvular regurgitation velocity. RVLWdD was ascertained in parasternal short axis as well as subcostal four chamber view. The acquired data was then examined for signs of right heart strain (Rudski et al. 2010, Howard et al. 2012) as well as a significant distribution within the study collectiv.

Results: Statistic analysis of the echocardiographic data concerning RVSP as well as RVLWdD show a normal distribution for both ethnic groups. Only two individuals of the screened population showed signs of a significant right heart strain.

Discussion: Analysis of the acquired data showed no significant distribution pattern of echocardiographic signs for hypoxia induced right heart strain. These results suggest the assumption that the hypoxic circumstances present in Lhasa are not strong enough to induce hPH. One should keep in mind: 1) Data concerning the longest uninterrupted stay in high altitude (Lhasa) has not yet been analysed. Interruption of hypoxia would lead to a reversal of pulmonary vascular remodelling. (León-Velarde et al. 2005, Penaloza et al. 2007) 2) Students whom had to leave Lhasa due to medical complains were not part of the screened population. Individuals with strong acute response to hypoxic conditions also are more susceptible to develop hPH. (West 2012, Maggiorini et al. 2003)

6. Abkürzungsverzeichnis

4CV	-	Vierkammerblick
ALK-1	-	activin receptor-like kinase-1
AMS	-	acute mountain sickness
ANOVA	-	analysis of variance
ANP	-	atriales natriuretisches Peptid
AT	-	Akzelerationszeit
BAL	-	Bronchoalveoläre Lavage
BMPR2	-	bone morphogenetic protein receptor type II
BNP	-	brain natriuretic peptide
Ca ²⁺	-	Kalzium
cAMP	-	zyklisches Adenosinmonphosphat
CAV1	-	Caveolin-1
cGMP	-	zyklisches Guanosinmonophosphat
CI	-	cardiac index
CMS	-	chronic mountain sickness
CO	-	Kohlenmonoxid
CO ₂	-	Kohlendioxid
COPD	-	chronic obstructive pulmonary disease
CTEPH	-	Chronische Thromboembolische Pulmonale Hypertonie
CVP	-	central venous pressure
CW	-	continuous-wave Doppler
ECCPS	-	Excellence Cluster Cardio Pulmonary System
EDHF	-	endothelium-derived hyperpolarizing factor
EGLN1	-	Egl nine homolog 1
EKG	-	Elektrokardiogramm
ENG	-	endoglin
eNOS	-	endotheliale NO-Synthase
EPAS1	-	endothelial PAS domain-containing protein 1
EPO	-	Erythropoetin
FAC	-	fractional area change
HACE	-	high altitude cerebral edema
HAPE	-	high altitude pulmonary edema

HFpEF	-	heart failure preserved ejection fraction
HFrEF	-	heart failure reduced ejection fraction
HIF-1(α)	-	hypoxia-inducible factor 1 (alpha)
HIV	-	human immunodeficiency virus
hPH	-	Hypoxie-induzierte Pulmonale Hypertonie
HRE	-	hypoxia-response-element
HVR	-	hypoxic ventilatory response
IP3	-	Inositoltrisphosphat
IPAH	-	Idiopathische Pulmonalarterielle Hypertonie
IVS	-	interventrikuläres Septum
KCNK3	-	potassium channel subfamily K member 3
LV	-	linker Ventrikel
mPAP	-	mean pulmonary artery pressure
N ₂	-	Stickstoff
Na ⁺ /K ⁺ -ATPase	-	Natrium-Kalium-Pumpe
NO	-	Stickstoffmonoxid
O ₂	-	Sauerstoff
PA	-	Pulmonalarterie
PAH	-	Pulmonalarterielle Hypertonie
PaO ₂	-	Sauerstoffpartialdruck
PAOP	-	pulmonary artery occlusion pressure
PAP	-	pulmonary artery pressure
PASMC	-	pulmonary artery smooth muscle cell
PAWP	-	pulmonary artery wedge pressure
PDE 3 / 4 / 5	-	Phosphodiesterase Typ 3 / 4 / 5
PDE5i	-	Phosphodiesterase Typ 5 Inhibitor
PGI ₂	-	Prostaglandin I ₂
PH	-	Pulmonale Hypertonie
PPHN	-	Persistierende pulmonalarterielle Hypertonie des Neugeborenen
PVOD	-	pulmonary veno-occlusive disease
PVR	-	pulmonary vascular resistance
RA	-	rechtes Atrium
RAP	-	right atrial pressure

RAVI	-	right atrium volume index
RHK	-	Rechtsherzkatheter
ROCC	-	receptor-operated cation channels
RV	-	rechter Ventrikel
RVOT	-	right ventricular outflow tract
RVSP	-	right ventricular systolic pressure
S'	-	systolic excursion velocity
SMAD9	-	Mothers against decapentaplegic homolog 9
SMC	-	smooth muscle cell
SNP	-	single nucleotide polymorphism
SOCC	-	store-operated cation channels
sPAP	-	systolic pulmonary artery pressure
TAPSE	-	tricuspid annular plane systolic excursion
TI	-	Trikuspidalklappeninsuffizienz
TK-Segel	-	Trikuspidalklappensegel
TRPC6	-	transient receptor potential cation channel, subfamily C, member 6
TRV _{max}	-	tricuspid valve regurgitation velocity
U-Test	-	Mann-Whitney-U-Test
VCI	-	vena cava inferior
VEGF	-	vascular endothelial growth factor
ZNS	-	Zentrales Nervensystem

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Graphische Darstellung der RVSP Verteilung im untersuchten Gesamtkollektiv.	31
Abbildung 2: Darstellung der Verteilung des RVSP innerhalb der tibetischen Studentengruppe.	32
Abbildung 3: Graphische Darstellung der Verteilung des RVSP innerhalb des han-chinesischen Kollektivs.	33
Abbildung 4: Graphische Darstellung der RVLWdD innerhalb des gesamten untersuchten Kollektivs.	34
Abbildung 5: Graphische Darstellung des Verteilungsmusters des RVLWdD innerhalb des tibetischen Kollektivs.	35
Abbildung 6: Verteilung des RVLWdD in der Gruppe der han-chinesischen Studenten.	36

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Aufteilung des Patientekollektivs hinsichtlich ethnischen Ursprungs und Geschlechts.	29
Tabelle 2: Auswertung der Verteilung des RVSP innerhalb des Gesamtkollektivs.	30
Tabelle 3: Anzahl der messbaren und nicht messbaren RVSP Werte innerhalb der ethnischen Untergruppen des Gesamtkollektivs.	30
Tabelle 4: Verteilung des RVSP innerhalb des tibetischen Kollektivs.	31
Tabelle 5: Tabellarische Darstellung der Verteilung des RVSP innerhalb des han-chinesischen Studienkollektivs.	32
Tabelle 6: Verteilung der RVLWdD innerhalb des Gesamtkollektivs.	34
Tabelle 7: Verteilung des RVLWdD innerhalb des tibetischen Kollektivs.	35
Tabelle 8: Verteilung der Eckdaten des RVLWdD innerhalb des han-chinesischen Studienkollektivs.	36

9. Quellen

Abraham D, Krenn K, Seebacher G, et al. Upregulated hypoxia-inducible factor-1 DNA binding activity to the vascular endothelial growth factor-A promoter mediates increased vascular permeability in donor lung grafts. *Ann Thorac Surg* 2004;77:1751-1755.

Aldashev AA, Sarybaev AS, Sydykov AS, et al. Characterization of High-Altitude Pulmonary Hypertension in the Kyrgyz: Association with Angiotensin-Converting Enzyme Genotype. *Am J Crit Care Med* 2002;166:1396-1402.

Anavekar NS, Gerson D, Skali H, et al. Two-dimensional assessment of right ventricular function: an echocardiographic-MRI correlative study. *Echocardiography* 2007;24:452-456.

Antezana G, Barragan L, Coudert J, et al. The pulmonary circulation of high altitude natives. In: Brendel W, Zink RA, eds. *High Altitude Physiology and Medicine*. New York, NY: Springer-Verlag; 1982:142-149.

Arias-Stella J, and Castillo Y. The muscular pulmonary arterial branches in stillborn natives of high altitudes. *Lab Invest* 1966;15:1951-1959.

Arias-Stella J, and Saldaña M. The terminal portion of the pulmonary arterial tree in people native to high altitude. *Circulation* 1963;28:915-925.

Arias-Stella J, Recavarren S. Right ventricular hypertrophy in native children living at high altitude. *Am J Pathol.* 1962;41:54-64.

Arias-Stella J. Morphological patterns: Mechanism of pulmonary arterial hypertension. In: *Life at High Altitudes*. Washington, DC: Pan American Health Organization. Scientific Publication No. 140;1966:9-12.

Arkles JS, Opatowsky AR, Ojeda J, et al. Shape of the right ventricular Doppler envelope predicts hemodynamics and right heart function in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:268-276

Asadi AK, Cronin MV, Sa RC, et al. Spatial-temporal dynamics of pulmonary blood flow in the healthy human lung in response to altered FIO₂. *J Appl Physiol* 2013;114:107-118.

Audi SH, Dawson CA, Rickaby DA, et al. Localization of the sites of pulmonary vasomotion by use of arterial and venous occlusion. *J Appl Physiol* 1991;70:2126-2136.

Aviado DM. The lung circulation. Vols.1 and 2. New York: Pergamon 1965.

Bailey DM, Ainslie P, Jackson S, et al. Evidence against redox regulation of energy homoeostasis in humans at high altitude. *Clin Sci (Lond)* 2004;107:589-600.

Bailey DM, Davies B, and Young IS. Intermittent hypoxic training: implications for lipid peroxidation induced by acute normoxic exercise in active men. *Clin Sci (Lond)* 2001;101:465-475.

Bailey DM, Evans KA, James PE, et al. Altered free radical metabolism in acute mountain sickness: implications for dynamic cerebral autoregulation and blood–brain barrier function. *J Physiol* 2009;587:73-85.

Bailey DM, Roukens R, Knauth M, et al. Free radical-mediated damage to barrier function is not associated with altered brain morphology in high-altitude headache. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006;26:99-111.

Banchero N, Sime F, Penaloza D, et al. Pulmonary pressure, cardiac output and arterial oxygen saturation during exercise at high altitude. *Circulation* 1966;33:249-262.

Barryand PW, and Pollard AJ. Altitude illness. *The British Medical Journal* 2003;326:915-919.

Bartsch P, Bailey DM, Berger MM, et al. Acute mountain sickness; controversies, advances and future directions. *High Alt Med Biol* 2004;5:110-124.

Bartsch P, Maggiorini M, Ritter M, et al. Prevention of high-altitude pulmonary edema by nifedipine. *N Engl J Med* 1991;325:1284-1289.

Bartsch P, Mairba H, Maggiorini M, et al. Physiological aspects of high-altitude pulmonary edema. *J Appl Physiol* 2004;98:1101-1110.

Bartsch P. High altitude pulmonary edema. *Respiration* 1997;64:435-443.

Basnyat B, and Murdoch DR. High-altitude illness. *Lancet* 2003;361:1967-1974.

Basu M, Malhotra AS, Pal K, et al. Erythropoietin levels in lowlanders and high-altitude natives at 3450m. *Aviation Space and Environmental Medicine* 2007;78:963-967.

Baumgartner RW, Bartsch P, Maggiorini M, et al. Enhanced cerebral blood flow in acute mountain sickness. *Aviat Space Environ Med* 1994;65:726-729.

Beall CM, Cavalleri GL, Deng L, et al. Natural selection on EPAS1 (HIF2alpha) associated with low hemoglobin concentration in Tibetan highlanders. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:11459-11464.

Beall CM. Tibetan and Andean contrast in adaptation to high altitude hypoxia. *Adv Exper Med Biol* 2000;475:63-74.

Beall CM. Tibetan and Andean patterns of adaptation to high altitude hypoxia. *Hum Biol* 2000;72:201-228.

Beall CM. Two routes to functional adaptation: Tibetan and Andean high-altitude natives. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:8655-8660.

Berridge MJ. The biology and medicine of calcium signalling. *Mol Cell Endocrinol* 1994;98:119-124.

Bogaard HJ, Abe K, Vonk Noordegraaf A, et al. The right ventricle under pressure: cellular and molecular mechanisms of right-heart failure in pulmonary hypertension. *Chest* 2009;135:794-804.

Borland C, Cox Y, Higenbottam T: Reduction of pulmonary capillary blood volume in patients with severe unexplained pulmonary hypertension. *Thorax* 1996;51:855-856.

Bouchard C, Dionne FT, Simoneau JA, et al. Genetics of aerobic and anaerobic performances. *Exercise and Sport Sciences Reviews* 1992;20:27-58.

Brusselmans K, Compennolle V, Tjwa M, et al. Heterozygous deficiency of hypoxia-inducible factor-2 protects mice against pulmonary hypertension and right ventricular dysfunction during prolonged hypoxia. *J Clin Invest* 2003;111:1519-1527.

Calbetand JAL, and Lundby C. Air to muscle O₂ delivery during exercise at altitude. *High Altitude Medicine and Biology* 2009;10:123-134.

Cargill RI, and Lipworth BJ. Pulmonary vasorelaxant activity of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in humans. *Thorax* 1995;50:183-185.

Christman BW, Mc Pherson CD, Newman JH, et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Eng J Med* 1992;327:70-75.

Coulet F, Nadaud S, Agrapart M, et al. Identification of hypoxia-response element in the human endothelial nitric-oxide synthase gene promoter. *J Biol Chem* 2003;278:46230-46240.

D'Alonzo GE¹, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med*. 1991;115,343-349.

Dawson A. Regional pulmonary blood flow in sitting and supine man during and after acute hypoxia. *J Clin Invest* 1969;48:301-310.

Dehnert C, Risse F, Ley S, et al. Magnetic resonance imaging of uneven pulmonary perfusion in hypoxia in humans. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:1132-1138.

Department of Population, Social, Science and Technology Statistics of the National Bureau of Statistics of China and Department of Economic Development of the State Ethnic Affairs Commission of China, eds. *Tabulation on Nationalities of 2000 Population Census of China*. 2 vols. Beijing: Nationalities Publishing House, 2003.

Droma T, McCullough RG, McCullough RE, et al. Increased vital and total lung capacities in Tibetan compared to Han residents of Lhasa (3,658 m). *Am J Phys Anthropol* 1991;86:341-351.

Du R, Xiao C, Cavalli-Sforza LL. Genetic distances between Chinese populations calculated on gene frequencies of 38 loci. *Sci China C Life Sci* 1997;40:613-621.

Erzurum SC, Ghosh S, Janocha AJ, et al. Higher blood flow and circulating NO products offset high-altitude hypoxia among Tibetans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:17593-17598.

Fischer R, Vollmar C, Thiere M, et al. No evidence of cerebral edema in severe acute mountain sickness. *Cephalalgia* 2004;24:66-71.

Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:615-621.

Forman MB, Goodin J, Phelan B, et al. Electrocardiographic changes associated with isolated right ventricular infarction. *J Am Coll Cardiol* 1984;4:640-643.

Furger, Philippe. *Innere Quick*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2008.

Gale GE, Torre-Bueno JR, Moon RE, et al. Ventilation-perfusion inequality in normal humans during exercise at sea level and simulated altitude. *J Appl Physiol* 1985;58:978-988.

Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Task Force for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of European Society of Cardiology (ESC); European Respiratory Society (ERS); International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT), Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009;34:1219-1263.

Ghio S, Klersy C, Magrini G, et al. Prognostic relevance of the echocardiographic assessment of right ventricular function in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2010;140:272-278.

Ghofrani HA, and Grimminger F. Pulmonale Hypertonie: Neue Therapie mit Phosphodiesterase-5-Inhibitoren. Bremen: Uni-Med, 2007.

Ghofrani HA, Reichenberger F, Kobstall MG, et al. Sildenafil Increased Exercise Capacity during Hypoxia at Low Altitudes and at Mount Everest Base Camp. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Crossover Trial. *Ann Int Med* 2004;141:169-177.

Green H, Roy B, Grant S, et al. Downregulation in muscle Na⁺-K⁺-ATPase following a 21-day expedition to 6,194 m. *J Appl Physiol* 2000;88:634-640.

Greenleaf JE, Hinghofer-Szalkay H, Rössler A, et al. Plasma sodium-osmotic dissociation and hormonal interaction with drinking-induced hypervolaemia at 2800 m altitude. *Aviat Space Environ Med* 2001;72:522-528.

Greksa LP. Growth and development of Andean high altitude residents. *High Alt Med Biol* 2006;7:116-124.

Grover RF, Weil JV, Reeves JT. Cardiovascular adaptation to exercise at high altitude. *Exerc Sport Sci Rev* 1986;14:269-302.

Grover RF. Chronic hypoxic pulmonary hypertension. In: Fishman AP, ed. *The Pulmonary Circulation: Normal and Abnormal*. Philadelphia, Pa: University of Pennsylvania; 1990:283-299.

Groves BM, Droma T, Sutton JR, et al. Minimal hypoxic pulmonary hypertension in normal Tibetans at 3,658m. *J Appl Physiol* 1993;74:312-318.

Gruenig E, Barner A, Bell M, et al. Non-invasive diagnosis of pulmonary hypertension: ESC/ERS Guidelines with commentary of the Cologne Consensus Conference 2010. *Dtsch Med Wochenschr*. 2010;135:67-77.

Gruenig E, Mereles D, Hildebrandt W, et al. Stress Doppler echocardiography for identification of susceptibility to high altitude pulmonary edema. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:980-987.

Gupta ML, Rao KS, Anand IS, et al. Lack of smooth muscle in the small pulmonary arteries of the native Ladakh—is the Himalayan highlander adapted? *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1201-1204.

Hachulla E, Gressin V, Guillevin L, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: A French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2005;52:3792-3800.

Hackett PH, and Roach RC, High-altitude illness. *N Engl J Med* 2001;345:107–114.

Hackett PH, Yarnell PR, Hill R, et al. High-altitude cerebral edema evaluated with magnetic resonance imaging: clinical correlation and pathophysiology. *J Am Med Assoc* 1998;280:1920-1925.

Haddad F, Couture P, Tousignant C, et al. The right ventricle in cardiac surgery, a perioperative perspective: II. Pathophysiology, clinical importance, and management. *Anesth Analg* 2009;108:422-433.

Haddad F, Couture P, Tousignant C, et al. The right ventricle in cardiac surgery, a perioperative perspective: I. Anatomy, physiology, and assessment. *Anesth Analg* 2009;108:407-421.

Hakim TS, Michel RP, and Chang HK. Site of pulmonary hypoxic vasoconstriction studied with arterial and venous occlusion. *J Appl Physiol* 1983;54:1298-1302.

Hannon JP, Chinn KS, and Shields JL. Effects of acute highaltitude exposure on body fluids. *Fed Proc* 1969;28:1178-1184.

Hansen J, and Sander M. Sympathetic neural overactivity in healthy humans after prolonged exposure to hypobaric hypoxia. *Journal of Physiology* 2003;546:921-929.

Heath D, and Williams DR. Adaptation to hypobaric hypoxia. In: Heath D, Williams DR, eds. *High-Altitude Medicine and Pathology*. 4th ed. Oxford, UK: Oxford University Press 1995:403-415.

Hessler P. *Tibet Through Chinese Eyes*. The Atlantic 1999.

Hoepfer MM, Bogaard HJ, Condliffe R, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:42-50.

Hoit BD, Dalton ND, Ezurum SC, et al. Nitric oxide and cardiopulmonary hemodynamics in Tibetan highlanders. *J Appl Physiol* 2005;99:1796-1801.

Honig A. Peripheral arterial chemoreceptors and the reflex control of sodium and water homeostasis. *Am J Physiol* 1989;257:1282-1302.

Hopkins SR, Bogaard HJ, Niizeki K, et al. β -Adrenergic or parasympathetic inhibition, heart rate and cardiac output during normoxic and acute hypoxic exercise in humans. *Journal of Physiology* 2003;550:605-616.

Hopkins SR, Garg J, Bolar DS, et al. Pulmonary blood flow heterogeneity during hypoxia and high-altitude pulmonary edema. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;17:83-87.

Hornbein TF. The high-altitude brain. *The Journal of Experimental Biology* 2001;204:3129-3132.

Houston CS. Acute pulmonary edema of high altitude. *N Engl J Med* 1960;263:478-480.

Howard LS, Grapsa J, Dawson D, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension: standard operating procedure. *Eur Respir Rev* 2012;21:239-248.

Hu CJ, Wang LY, Chodosh LA, et al. Differential roles of hypoxia-inducible factor 1alpha (HIF-1alpha) and HIF-2alpha in hypoxic gene regulation. *Mol Cell Biol* 2003;23:9361-9374.

Hultgren HN, Kelly J, Miller H. Pulmonary circulation in acclimatized man at high altitude. *J Appl Physiol* 1965;20:233-238.

Hyman AL, and Kadowitz PJ. Pulmonary vasodilator activity of prostacyclin in the cat. *Circ Res* 1979;45:404-409.

Ilercil A, O'Grady MJ, Roman MJ, et al. Reference values for echocardiographic measurements in urban and rural populations of differing ethnicity: the Strong Heart Study. *J Am Soc Echocardiogr* 2001;14:601-611.

Jensen JB, Wright AD, Lassen NA, et al. Cerebral blood flow in acute mountain sickness. *J Appl Physiol* 1990;69:430-433.

Kallenberg K, Bailey DM, Christ S, et al. Magnetic resonance imaging evidence of cytotoxic cerebral edema in acute mountain sickness. *J Cereb Blood Flow Metab* 2007;27:1064-1071.

Kallenberg K, Dehnert C, Dorfler A, et al. Microhemorrhages in nonfatal high-altitude cerebral edema. *J Cereb Blood Flow Metab* 2008;28:1635-1642.

Kaul S, Tei C, Hopkins JM, et al. Assessment of right ventricular function using two-dimensional echocardiography. *Am Heart J* 1984;107:526-531.

Kitzman DW, Scholz DG, Hagen PT, et al. Age-related changes in normal human hearts during the first 10 decades of life. Part II (Maturity): a quantitative anatomic study of 765 specimens from subjects 20 to 99 years old. *Mayo Clin Proc* 1988;63:137-146.

Krachman S, and Criner GJ. Hypoventilation syndromes. *Clin Chest Med* 1998;19:139-155.

Lai WW, Gauvreau K, Rivera ES, et al. Accuracy of guideline recommendations for two-dimensional quantification of the right ventricle by echocardiography. *Int J Cardiovasc Imaging* 2008;24:691-698.

Lam SY, Tipoe GL, Liong EC, et al. Differential expressions and roles of hypoxia-inducible factor-1, -2 and -3 in the rat carotid body during chronic and intermittent hypoxia. *Histol Histopathol* 2008;23:271-280.

Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440-463.

Leon-Velarde F, and Richalet JP. Respiratory control in residents at high altitude: Physiology and pathophysiology. *High Alt Med Biol* 2007;7:125-137.

León-Velarde F, Maggiorini M, Reeves JT, et al. Consensus statement on chronic and subacute high altitude diseases. *High Alt Med Biol* 2005;6:147-157.

Levine BD, Zuckerman J, and de Phillipi CR. The effect of high altitude exposure in the elderly. The Tenth Mountain Division study. *Circulation* 1997;96:1224-1229.

Lindqvist P, Waldenstrom A, Henein M, et al. Regional and global right ventricular function in healthy individuals aged 20-90 years: a pulsed Doppler tissue imaging study: Umea General Population Heart Study. *Echocardiography* 2005;22:305-314.

Lizarraga L. Soroche agudo: Edema agudo del pulm'on. An Fac Med (San Marco, Lima) 1955;38:244-274.

Lopez-Candales A, Dohi K, Rajagopalan N, et al. Defining normal variables of right ventricular size and function in pulmonary hypertension: an echocardiographic study. Postgrad Med J 2008;84:40-45.

Maggiorini M, and Leon-Velarde F. High-altitude pulmonary hypertension: A pathophysiological entity to different diseases. Eur Respir J 2003;22:1019-1025.

Martin D, and Windsor J. From mountain to bedside: understanding the clinical relevance of human acclimatisation to high-altitude hypoxia. Postgrad Med J 2008;84:622-627.

Master S, Gottstein J, and Blei A. Cerebral blood flow and the development of ammonia-induced brain edema in rats after portacaval anastomosis. Hepatology 1999;30:876-880.

Matsukubo H, Matsuura T, Endo N, et al. Echocardiographic measurement of right ventricular wall thickness. A new application of subxiphoid echocardiography. Circulation 1977;56:278-84.

Mazzeo RS, Bender PR, Brooks GA, et al. Arterial catecholamine responses during exercise with acute and chronic high altitude exposure. American Journal of Physiology 1991;261:419-424.

McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/ AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association. Circulation 2009;119:2250-2294.

McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M, et al. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. Circulation 2001;104:2797-2802.

Mejia OM, Prchal JT, Leon-Velarde F, et al. Genetic association analysis of chronic mountain sickness in an Andean high-altitude population. *Haematologica* 2005;90:13-19.

Melillo G, Taylor LS, Brooks A, et al. Functional requirement of the hypoxia-responsive element in the activation of the inducible nitric oxide synthase promoter by the iron chelator desferrioxamine. *J Biol Chem* 1997;272:12236-12243.

Miao CY, Sun SY, Tan XF, et al. Analysis of pulmonary arterial pressure in 162 subjects at high altitude [in Chinese]. *Chin J Circ*. 1989;4:27-29.

Michelli A, Villacis P, De la Mora P, et al. Observaciones sobre los valores hemodinámicos y respiratorios obtenidos en sujetos normales. *Arch Inst Cardiol Mex*. 1960;30:507-511.

Miller D, Farah MG, Liner A, et al. The relation between quantitative right ventricular ejection fraction and indices of tricuspid annular motion and myocardial performance. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:443-447.

Mizuno M, Savard GK, Areskog NH et al. Skeletal muscle adaptations to prolonged exposure to extreme altitude: a role of physical activity? *High Altitude Medicine and Biology* 2008;9:311-317.

Moore LG. Human genetic adaptation to high altitude. *High Alt Med Biol* 2001;2:257-279.

Naeije R. Physiological adaptation of the cardiovascular system to high altitude. *Progress in Cardiovascular Diseases* 2010;52:456-466.

Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000; 102,865-870.

Norbu, D. *China's Tibet Policy*, Routledge 2001.

Oppenheimer BW, Berger KI, Hadjiangelis NP, et al. Membrane diffusion in diseases of the pulmonary vasculature. *Respir Med* 2006;100:1247-1253.

Ordoñez JH. Physiological observations in residents of Bogotá, Colombia, altitude 8700 feet. *Rocky Mtn Med J*. 1969;66:33-36.

Otto C. The practice of clinical echocardiography. 3rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007.

Palmer BF. Physiology and pathophysiology with ascent to altitude. *The American Journal of the Medical Sciences* 2010;340:69-77.

Pasha MA, and Newman JH. High-altitude disorders: Pulmonary hypertension: Pulmonary vascular disease: The global perspective. *Chest* 2010;137:13-19.

Patel SA, Simon MC. Biology of hypoxia-inducible factor-2alpha in development and disease. *Cell Death Differ* 2008;15:628-634.

Pearson PJ, and Vanhoutte PM. Vasodilator and vasoconstrictor substances produced by the endothelium. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1993;122:2-67.

Pei SX, Chen XJ, Si Ren BZ, et al. Chronic mountain sickness in Tibet. *Q J Med* 1989;266:555-574.

Penaloza D, and Arias-Stella J. The heart and pulmonary circulation at high altitudes: Healthy highlanders and chronic mountain sickness. *Circulation* 2007;115:1132-1146.

Penaloza D, and Sime F. Chronic cor pulmonale due to loss of altitude acclimatization (chronic mountain sickness). *Am J Med* 1971;50:728-743.(a)

Penaloza D, and Sime F. Circulatory dynamics during high altitude pulmonary edema. *Am J Cardiol* 1969;23:369-378.

Penaloza D, Arias-Stella J, Sime F, et al. The heart and pulmonary circulation in children at high altitudes: physiological, anatomical and clinical observations. *Pediatrics* 1964;34:568-582.

Penaloza D, Arias-Stella J. The Heart and Pulmonary Circulation at High Altitudes: Healthy Highlanders and Chronic Mountain Sickness. *Circulation* 2007;115:1132-1146.

Penaloza D, Gamboa R, Dyer J, et al. The influence of high altitudes on the electrical activity of the heart: electrocardiographic and vectorcardiographic observations in the newborn, infants and children. *Am Heart J*. 1960;59:111-128.

Penaloza D, Gamboa R, Marticorena E, et al. The influence of high altitudes of the electrical activity of the heart: electrocardiographic and vectorcardiographic observations in adolescence and adulthood. *Am Heart J*. 1961;61:101-115.

Penaloza D, Sime F, and Ruiz L. Cor pulmonale in chronic mountain sickness: present concept of Monge's disease. In: Porter R, Knight J, eds. *High Altitude Physiology: Cardiac and Respiratory Aspects*. Edinburgh and London: Churchill Livingstone; 1971:41-60.(b)

Penaloza D, Sime F, Banchero N, et al. Pulmonary hypertension in healthy men born and living at high altitudes. *Am J Cardiol* 1963;11:150-157.

Penaloza D, Sime F, Banchero N, et al. Pulmonary hypertension in healthy man born and living at high altitude: fifth Aspen Lung Conference: normal and abnormal pulmonary circulation. *Med Thorac* 1962;19:449-460.

Peng Y, Yang Z, Zhang H, et al. Genetic variations in Tibetan populations and high-altitude adaptation at the Himalayas. *Mol Biol Evol* 2011;28:1075-1081.

Pouyssegur J, and Lenormand P. Fidelity and spatiotemporal control in MAP kinase (ERKs) signalling. *Eur J Biochem* 2003;270:3291-3299.

Qi X, Cui C, Peng Y, et al. Genetic evidence of paleolithic colonization and neolithic expansion of modern humans on the tibetan plateau. *Mol Biol Evol* 2013;30:1761-1778.

Recavarren S, Arias-Stella J. Right ventricular hypertrophy in people living at high altitudes. *Brit Heart J*. 1964;26:806-812.

Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987;107:216-223.

Rich S, Kaufmann E and Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Eng J Med*. 1992; 327,76-81.

Rivera-Ch M, León-Velarde F, and Huicho L, Treatment of chronic mountain sickness: Critical reappraisal of an old problem. *Respir Physiol Neurobiol* 2007;158:251-265.

Rotta Canepa AA, Hurtado A, Velasquez T, et al. Pulmonary circulation at sea level and at high altitude. *J Appl Physiol* 1956;9:328-336.

Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:685-713.

Rupert JL, Hochachka PW. The evidence of hereditary factors contributing to high altitude adaptation in Andean natives: a review. *High Alt Med Biol* 2001;2:235-256.

Sanchez del Rio M, and Moskowitz MA. High altitude headache. Lessons from headaches at sea level. *Adv Exp Med Biol* 1999;474:145-153.

Santamore WP, Dell'Italia LJ. Ventricular interdependence: significant left ventricular contributions to right ventricular systolic function. *Prog Cardiovasc Dis* 1998;40:289-308.

Sawka MN, Young AJ, Rock PB, et al. Altitude acclimatization and blood volume: effects of exogenous erythrocyte volume expansion. *Journal of Applied Physiology* 1996;81:636-642.

Schaefer HJ, Seeger W, Pulmonale Hypertonie. Berlin: Blackwell, Wissenschaftsverlag 2001.

Schmidt H, Thews G, Lang F, *Physiologie des Menschen*. Berlin: Springer Verlag 2000.

Schoene RB, Hackett PH, Henderson WH, et al. High altitude pulmonary edema: Characteristics of lung lavage fluid. *J Am Med Assoc* 1986;256:63-69.

Schoonman GG, Sandor PS, Nirkko AC, et al. Hypoxia-induced acute mountain sickness is associated with intracellular cerebral edema: a 3 T magnetic resonance imaging study. *J Cereb Blood Flow Metab* 2004;28:198-206.

Shepherd JR, and Abboud FM. *Handbook of physiology, Section 2: The cardiovascular system. Vol III; Peripheral circulation and organ blood flow*. Bethesda: American Physiological Society 1983.

Shepherd JT, and Vanhoutte PM. *Veins and their control*. London: Saunders 1975.

Sime F, Banchero N, Penaloza D, et al. Pulmonary hypertension in children born and living at high altitudes. *Am J Cardiol* 1963;11:143-149.

Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:5-12.

Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:34-41.

Simonneau G, Robbins I, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:43-54.

Simonson TS, Yang Y, Huff CD, et al. Genetic evidence for high-altitude adaptation in Tibet. *Science* 2010 ;329:72-75.

Sitbon O, Humbert M, Jagot JL, et al. Inhaled nitric oxide as a screening agent for safely identifying responders to oral calcium-channel blockers in primary PAH. *Eur Respir J*. 1998;12:265-270.

Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al. Long term intravenous epoprostenol infusion in PAH: Prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:780-788.

Smith TG, Talbot NP, Chang RW, et al. Pulmonary artery pressure increases during commercial air travel in healthy passengers. *Aviat Space Environ Med* 2012;83:673-676.

Sommer N, Dietrich A, Schermuly RT, et al. Regulation of hypoxic pulmonary vasoconstriction: Basic mechanisms. *Eur Respir J* 2008;32:1639-1651.

Sorensen SC, Lassen NA, Severinghaus JW, et al. Cerebral glucose metabolism and cerebral blood flow in high-altitude residents. *J Appl Physiol* 1974;37:305-310.

Steenhuis LH, Groen HJ, Koeter GH, et al. Diffusion capacity and haemodynamics in primary and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2000;16:276-281.

Steinacker JM, Tobias P, and Menold E. Lung deffusion capacity and exercise in subjects with previous high altitude pulmonary oedema. *Eur Respir J* 1998;11:643-650.

Stenmark KR, and Mecham RP. Cellular and molecular mechanisms of pulmonary vascular remodeling. *Annu Rev Physiol* 1997;59:89-144.

Su B, Xiao C, Deka R, et al. Y chromosome haplotypes reveal prehistorical migrations to the Himalayas. *Hum Genet* 2000;107:582-590.

Su B, Xiao J, Underhill P, et al. Y-Chromosome evidence for a northward migration of modern humans into Eastern Asia during the last Ice Age. *Am J Hum Genet* 1999;65:1718-1724.

Swenson ER, Maggiorini M, Mongovin S, et al. Pathogenesis of high-altitude pulmonary edema: Inflammation is not an etiologic factor. *J Am Med Assoc* 2002;287:2228-2235.

Swenson ER, Robertson HT, and Hlastala MP. Effects of inspired carbon dioxide on ventilation-perfusion matching in normoxia, hypoxia, and hyperoxia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1563-1569.

Sylvester JT, Shimoda LA, Aaronson PI, et al. Hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Physiol Rev* 2012;92:367-520.

Tannheimer M, Fusch C, Böning D, et al. Changes of hematocrit and hemoglobin concentration in the cold himalayan environment in dependence on total body fluid. *Sleep and Breathing* 2010;14:193-199.

Tissot van Patot MC, Leadbetter G, Keyes LE, et al. Greater free plasma VEGF and lower soluble VEGF receptor-1 in acute mountain sickness. *J Appl Physiol* 2005;98:1626-1629.

Torroni A, Miller JA, Moore LG, et al. Mitochondrial DNA analysis in Tibet: implications for the origin of the Tibetan population and its adaptation to high altitude. *Am J Phys Anthropol* 1994;93:189-199.

Tripathy V, and Gupta R. Growth among Tibetans at high and low altitudes in India. *Am J Hum Biol* 2007;19:789-800.

Tuder RM, Groves B, Badesch DB, et al. Exuberant endothelial cell growth and elements of inflammation are present in plexiform lesions of pulmonary hypertension. *Am J Pathol* 1994;144:275-285.

Van Osta A, Moraine J-J, Melot C, et al. Effects of high altitude exposure on cerebral hemodynamics in normal subjects. *Stroke* 2005;36:557-560.

Vock P, Brutsche MH, Nanzer A, et al. Variable radiomorphologic data of high altitude pulmonary edema. Features from 60 patients. *Chest* 1991;100:1306-1311.

Vogel JHK, Weaver WF, Rose RL, et al. Pulmonary hypertension on exertion in normal man living at 10150 feet (Leadville, Colorado). *Med Thorac* 1962;19:269 -285.

Wagner WW Jr, Latham LP, and Capen RL. Capillary recruitment during airway hypoxia: Role of pulmonary artery pressure. *J Appl Physiol* 1979;47:383-387.

Weigand L, Shimoda LA, and Sylvester JT. Enhancement of myofilament calcium sensitivity by acute hypoxia in rat distal pulmonary arteries. *Am J Physiol* 2011;301:380-387.

Weitz CA, and Garruto RM. Growth of Han migrants at high altitude in central Asia. *Am J Hum Biol* 2004;16:405-419.

West JB, Gill MB, Lahiri S, et al. Arterial oxygen saturation during exercise at high altitude. *J Appl Physiol* 1962;7:617-621.

West JB, Hackett PH, Maret KH, et al. Pulmonary gas exchange on the summit of Mount Everest. *Journal of Applied Physiology Respiratory Environmental and Exercise Physiology* 1983;55:678-687.

West JB. Concise clinical review: High altitude medicine. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:1229-1237.

West JB. The physiologic basis of high-altitude diseases. *Annals of Internal Medicine* 2004;141:789-800.

Weyman A. Practices and principles of echocardiography. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 1994.

Wu T, Kayser B. High altitude adaptation in Tibetans. *High Alt Med Biol* 2006;7:193-208.

Wu TY. Chronic mountain sickness on the Qinghai-Tibetan plateau. *Chinese Med J* 2005;118:161-168.

Xu W, Koeck T, Lara AR, et al. Alterations of cellular bioenergetics in pulmonary artery endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007;104:1342-1347.

Yang JS, He ZQ, Zhai HY, et al. A study of the pulmonary artery pressure in healthy people living at lowland and high altitude under exercise [in Chinese]. *Chin J Cardiovasc Dis*. 1987;15:39-41.

Yang Z, He ZQ, Liu XL. Pulmonary hypertension and high altitude [in Chinese]. *Chin J Cardiovasc Dis*. 1985;13:32-34.

Yi X, Liang Y, Huerta-Sanchez E, et al. Sequencing of 50 human exomes reveals adaptation to high altitude. *Science* 2010;329:75-78.

Yoshida K, Yoshikawa J, Shakudo M, et al. Color Doppler evaluation of valvular regurgitation in normal subjects. *Circulation* 1988;78:840–847.

Zapol W, Rimar S, Gillis N, et al. Nitric oxide and the lung. *Am J Repir Crit Care Med* 1994;149:1375-1380.

10. Anhang

Beglaubigte Übersetzung aus der chinesischen Sprache

Medizinische Fakultät der Universität Tibet

Beschluss über die Genehmigung, dass das Forschungszentrum für Höhenmedizin eine Studie zur Anpassungsfähigkeit von in verschiedenen Höhen lebenden Menschengruppen an Sauerstoffmangel durchführt

Gemäß Forschungsbeschluss des akademischen Ausschusses der Universität Tibet vom 28. April wird die Genehmigung erteilt, dass das Forschungszentrum für Höhenmedizin, unter der Voraussetzung der Unterzeichnung einer Einwilligungserklärung durch die freiwilligen Teilnehmer, im Mai und Juli in Lhasa bzw. im Kreis Baingoin (verschiedene Höhen über dem Meeresspiegel, nämlich 3.680 m bzw. 5.200 m) eine Studie zur Anpassungsfähigkeit von Lehrern und Schülern (Lhasa) und Viehzüchtern (Kreis Baingoin) an Sauerstoffmangel durchführt. Zu den untersuchten Indikatoren gehören: Individuelle Vitalparameter, Herzfrequenz, Blutdruck, Sauerstoffsättigung, Hepatitis B, Hepatitis C, Leberfunktion, Blut-Routineuntersuchung, Blutgruppe, Urinanalyse, abdominaler Ultraschall, Farbultraschall des Herzens.

Dies wird hiermit beschlossen.

Medizinische Fakultät der Universität Tibet

[Stempel: Medizinische Fakultät der Universität Tibet]

28.04.2014

Hiermit bescheinige ich die Richtigkeit und Vollständigkeit vorstehender Übersetzung des Beschlusses, der mir als Kopie vorgelegen hat.

Köln, den 11. Mai 2015

v. d.



བོད་མཁའ་ལྷན་ཁྲིའུ་ཆེ་མཐོ་གསལ་རིག་ཁྲིའུ་ཁྲིའུ་

西藏大学医学院

关于同意高原医学研究中心进行 “不同海拔高原人群低氧适应性研究”的决定

经西藏大学医学院学术委员会 4 月 28 日研究决定，同意高原医学研究中心在志愿者签署知情同意书的情况下于 2014 年 5 月和 7 月分别在拉萨和那曲班戈县(不同海拔高度,分别为 3680m 和 5200m)对教师和学生(拉萨)及牧民(那曲班戈县)进行低氧适应性方面的研究,研究指标包括:个体基本体征、心率、血压、血氧饱和度、乙肝、丙肝、肝功、血常规、血型、尿液分析、腹部 B 超、心脏彩超。

特此决定!





Ethik-Kommission, Klinikstr. 32 (Alte Frauenklinik), D-35385 Gießen

Herrn
Prof. Dr. A. Ghofrani
Med. Klinik II
Pneumologie und Intensivmedizin
Klinikstr. 33
35392 Gießen

ETHIK-KOMMISSION
am Fachbereich Medizin
Vorsitz: Prof. H. Tillmanns

Klinikstr. 32 (Alte Frauenklinik)
D-35385 Gießen
Tel.: (0841) 99-42470 / 47660
ethik.kommission@pharma.med.uni-giessen.de

Gießen, 13. Oktober 2015
Dr. Kr./

AZ.: 79/15

Titel: Approval of research proposal 'Investigation of hypoxia adaptation in the high altitude population' by Research Center for High Altitude Medicine.

Sitzung am 28.05.2015

Sehr geehrte(r) Antragsteller/Antragstellerin, *Lieber Herr Ghofrani,*
wir bedanken uns für die Vorstellung Ihres Forschungsprojektes. Im Folgenden erhalten Sie das
Votum der Gießener Ethik-Kommission zur oben genannten Studie:

Es handelt sich um eine Erstbegutachtung für den Leiter der Klinischen Prüfung (LKP) ☐
Es handelt sich um eine Anschlussbegutachtung ☒

Eingesandte Unterlagen:

- ☒ Anschreiben
- ☒ Votum der Ethik-Kommission (Academic Committee) des Tibet University Medical College
- ☒ Patienteninformation und -Einwilligung (englisch)
- ☒ Population Survey - Questionnaire

Der Antrag wurde unter ethischen, medizinisch-wissenschaftlichen und rechtlichen Gesichtspunkten geprüft. Soweit betreffend, wurde **das auf Seite 2 wiedergegebene Protokoll** unter Berücksichtigung des Good Clinical Practice for Trials on Medicinal Products in the European Community (ICH-GCP) erstellt. Es bezieht sich auf die vorgelegte Fassung des Antrags.

Forderungen der Ethik-Kommission, soweit darin aufgeführt, wurden inzwischen erfüllt. ☐

Sie stimmt dem Vorhaben zu. ☒

Sie stimmt dem Vorhaben unter Auflagen zu (siehe S. 2). ☐

Sie stimmt dem Vorhaben nicht zu (siehe S. 2). ☐

Die Ethik-Kommission erwartet, dass Ihr ohne Aufforderung ein kurzer Bericht nach Abschluss der Studie übermittelt wird. Er soll mitteilen, ob das Ziel der Studie erreicht wurde, ob ethische, medizinisch-wissenschaftliche oder rechtliche Probleme aufgetreten sind, und ob das Ergebnis publiziert ist/wird. Unabhängig davon ist die Ethik-Kommission über alle Änderungen des Prüfplans zu unterrichten. Ihr sind alle schweren unerwünschten Wirkungen mitzuteilen, soweit sie im Bereich der Zuständigkeit dieser Ethik-Kommission aufgetreten sind. Bei überregionalen Studien sind sie auch dem LKP mitzuteilen.

Die ärztliche und juristische Verantwortung des Leiters der klinischen Prüfung und der an der Prüfung teilnehmenden Ärzte bleibt entsprechend der Beratungsfunktion der Ethik-Kommission durch unsere Stellungnahme unberührt.

Auszug aus dem Protokoll der Kommissionsitzung vom 28.05.2015:

Herr Dr. med. Henning Gall trägt vor. Hintergrund und Ziel der Studie: Bei akuter Höhenexposition wird die Beeinträchtigung der Sauerstoffversorgung als Folge des verminderten O_2 -Partialdruckes durch Steigerung der Ventilation und Zunahme des Herzminutenvolumens (Herzfrequenz) kompensiert. Bei anhaltender Hypoxie werden weitere Anpassungsvorgänge ausgelöst, die letztlich alle in einer Verbesserung des O_2 -Gehaltes des zirkulierenden Blutes resultieren. Die Wirkung dieser Mechanismen setzt zeitlich gestaffelt ein. Nach wenigen Stunden beginnt eine Hämokonzentration; in den ersten Tagen kommt es ferner zur ventilatorischen Akklimatisation, während die Steigerung der Erythropoese erst etwa ab der dritten Woche ins Gewicht fällt. Unter kontrollierten Laborbedingungen konnte nachgewiesen werden, daß das Plasmavolumen bei Hypoxie wegen einer Zunahme der Diurese, die auch Höhendurese genannt wird, abnimmt. Diese „Eindickung“ des Blutes bewirkt eine Zunahme der Sauerstofftransportkapazität pro Volumeneinheit Blut. Änderungen der Nierendurchblutung, Hypokapnie, Hyperventilation und hormonale Veränderungen kommen als Ursache der „Höhendurese“ in Frage (Hildebrandt, W., Ottenbacher, A., Schuster, M., Swenson, E.R., Bartsch, P.: Diuretic effect of hypoxia, hypocapnia, and hyperpnea in humans: relation to hormones and O_2 chemosensitivity. *J. Appl. Physiol.* 2000; 88: 599-610). In den ersten 2 Wochen kommt es in einer gegebenen Höhe zu einer deutlichen weiteren Steigerung der Atmung: Der CO_2 -Partialdruck (PCO_2), als Indikator der Ventilation, fällt z.B. in einer Höhe von 4500 m über 2 Wochen um weitere 5 bis 7 Torr, während die arterielle Sauerstoffsättigung (SO_2) in dieser Zeit um 10 % ansteigt (Bender, P.R., McCullough, R.E., McCullough, R.G., Huang, S., Wagner, D., Cymerman, A., Hamilton, A.J., Reeves, J.T.: Increased exercise SO_2 independent of ventilatory acclimatization at 4300 m. *J. Appl. Physiol.* 1989; 66: 2733-2738). Interessanterweise spielt sich der Großteil dieser ventilatorischen Akklimatisation während der ersten 2 bis 3 Tage ab, d.h. in einem Zeitraum, in dem normalerweise die Symptome der akuten Bergkrankheit verschwinden. Es konnte gezeigt werden, daß diese zusätzliche Steigerung der Atmung auf eine Zunahme der Empfindlichkeit der Chemorezeptoren im Glomus caroticum auf Hypoxämie zurückzuführen ist, während der vermehrte Bicarbonatausscheidung im Urin zur Kompensation der respiratorischen Alkalose eine geringe Bedeutung zukommt (Bisgard, G.E., Busch, M.A., Forster, H.V.: Ventilatory acclimatization to hypoxia is not dependent on cerebral hypocapnic alkalosis. *J. Appl. Physiol.* 1988; 60: 1011-1015). - Bei akuter Hypoxie ist das Herzzeitvolumen (HZV) sowohl in Ruhe, als auch bei submaximaler Belastung um ca. 20 % erhöht (Hultgren, H.N.: High altitude medicine, 1997, Stanford, California, Hultgren Publications). Das maximale HZV ist aber bei Hypoxie vermindert, dies geht mit einer Abnahme der maximalen Belastbarkeit einher. Mit Fortdauer des Höhenaufenthalts kommt es jedoch zu einer Abnahme des HZV in Ruhe und bei submaximaler Belastung (Hoon, R.S., Balasubramanian, V., Mathew, O.P., Tiwari, S.C., Sharma, S.C., Chadha, K.S.: Effect of high-altitude exposure for 10 days on stroke volume and cardiac output. *J. Appl. Physiol.* 1977; 42: 722-727); das maximale HZV bleibt weiterhin vermindert. In Ruhe und bei submaximaler Belastung in einer Höhe von 3100 m wurde auch eine Abnahme des Schlagvolumens beobachtet (Alexander, J.K., Hartley, L.H., Modelsky, M., Grover, R.F.: Reduction of stroke volume during exercise in man following ascent to 3,100 m altitude. *J. Appl. Physiol.* 1987; 23: 849-858). Ein Teil der Änderung des Herzzeitvolumens ist auf eine Änderung der Herzfrequenz zurückzuführen: So ist bei akuter Hypoxie die Herzfrequenz in Ruhe erhöht; bei akuter Hypoxie-Exposition, wie z.B. in einer Unterdruckkammer oder durch Einatmen hypoxischer Gasgemische, bleibt die maximale Herzfrequenz unverändert. Bei längerem Höhenaufenthalt bleibt die Ruhe-Herzfrequenz erhöht, während die Herzfrequenz im submaximalen und maximalen Bereich abnimmt; dabei erklärt die Abnahme der Herzfrequenz allein die Abnahme der maximalen Leistungsfähigkeit nicht (Hultgren, H.N.: High altitude medicine, 1997, Stanford, California, Hultgren Publications; Mairbäuri, H., Schobersberger, W., Humpeler, E., Hasibeder, W., Fischer, W., Raas, E.: Beneficial effects of exercising at moderate altitude on red cell oxygen transport and on exercise performance. *Pflügers Arch. - Eur. J. Physiol.* 1986; 406: 594-599; Reeves, J.T., Groves, B.M., Sutton, J.R., Wagner, P.D., Cymerman, A., Malconian, M.K., Rock, P.B., Young, P.M., Houston, C.S.: Operation Everest II: preservation of cardiac function at extreme altitude. *J. Appl. Physiol.* 1987; 63: 531-539). - Die Verminderung von Herzfrequenz und Herzminutenvolumen kann als kardioprotektiver Mechanismus zum Schutz vor übermäßiger Belastung bei Hypoxie gewertet werden. Sie kommt wahrscheinlich durch Niederregulieren der β -Rezeptoren zustande, welche durch anhaltend erhöhte Konzentrationen von Katecholaminen infolge eines erhöhten Sympathikotonus verursacht wird (Richalet, J.-P., Mehdioui, H., Rathat, C., Vignon, P., Keromes, A., Herry, J.-P., Sabatier, C., Tanche, M., Lhoste, F.: Acute hypoxia decreases cardiac response to catecholamines in exercising humans. *Int. J. Sports Med.* 1988; 9: 157-162). - Hypoxie führt über Stimulation der Chemorezeptoren zu einer Steigerung der Ventilation und zu einer verstärkten Aktivierung des sympatho-adrenergen Systems. Diese Aktivierung wird noch verstärkt durch Afferenzen aus den Barorezeptoren, bedingt durch die Reduktion des Plasmavolumens und den direkten vasodilatatorischen Effekt von Sauerstoff auf die

Widerstandsgefäße im großen Kreislauf (Heistad, D.D., Abboud, F.M.: Circulatory adjustments to hypoxia. *Circulation* 1980; 61: 463-470). Die hypoxische Vasodilatation führt initial zu einer Abnahme des peripheren Widerstandes, der aber anschließend im Verlauf der ersten Wochen als Folge der sympatho-adrenergen Aktivierung kontinuierlich ansteigt. In mehreren Arbeiten wurde das Blutdruckverhalten in Höhen zwischen 4300 und 5050 m untersucht (Fischetti, F., Fabris, B., Zaccaria, M., Biagi, A., Calci, M., Candido, R., Bortoletto, M., Caretta, R.: Effects of prolonged high-altitude exposure on peripheral adrenergic receptors in young healthy volunteers. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2000; 82: 439-445; Kanstrup, L.-L., Poulsen, T.D., Hansen, J.M., Andersen, L.J., Bestle, M.H., Christensen, N.J., Olsen, N.V.: Blood pressure and plasma catecholamines in acute and prolonged hypoxia: effects of local hypothermia. *J. Appl. Physiol.* 1999; 87: 2053-2058; Wolfel, E.E., Selland, M.A., Mazzeo, R.S., Reeves, J.T.: Systemic hypertension at 4300 m is related to sympathoadrenal activity. *J. Appl. Physiol.* 1994; 76: 1643-1650). In diesen Arbeiten wurde gezeigt, daß initial lediglich eine leichte Erhöhung des systolischen Blutdrucks besteht (bei vermindertem peripheren Widerstand). Im Verlauf von 1 bis 3 Wochen kommt es auch zu einem signifikanten Anstieg des mittleren und diastolischen Blutdrucks. Dieser verläuft parallel zur Zunahme der Plasmaspiegel von Noradrenalin bzw. zur Ausscheidung von Noradrenalin im Urin, damit nimmt der periphere Blutfluß ab (Groves, B.M., Reeves, J.T., Sutton, J.R., Wagner, P.D., Cymerman, A., Malconian, M.K., Rock, P.B., Young, P.M., Houston, C.S.: Operation Everest II: elevated high-altitude pulmonary resistance unresponsive to oxygen. *J. Appl. Physiol.* 1987; 63: 521-530; Wolfel, E.E., Selland, M.A., Mazzeo, R.S., Reeves, J.T., J. Appl. Physiol. 1994; 76: 1643-1650). Es liegen unkontrollierte Berichte aus mittleren Höhen (ungefähr 2000 m) vor, wonach ein mehrwöchiger Kuraufenthalt den systolischen Blutdruck senkt (Inama, K., Humpeler, E.: Alpine Höhenlagen als Risikofaktor bei Herz-Kreislauferkrankungen. In: Deetjen, P., Humpeler, E.: Medizinische Aspekte der Höhe. Thieme-Verlag, Stuttgart, S. 91-103 (1981)). Da es sich hier um Patienten von Rehabilitationseinrichtungen handelt, die ein entsprechendes Programm absolvierten, ist die Reduktion des Blutdrucks möglicherweise vermehrte körperlicher Aktivität und nicht der mittleren Höhe zuzuschreiben. - Unbestritten ist, daß der Druck im kleinen Kreislauf wegen der hypoxischen Vasokonstriktion der Lungenarteriolen in der Höhe zunimmt. Mit zunehmender Höhe wird dieser Effekt ausgeprägter und ist nach längerem Aufenthalt durch Sauerstoffgabe nicht vollständig reversibel (Groves, B.M., Reeves, J.T., Sutton, J.R., Wagner, P.D., Cymerman, A., Malconian, M.K., Rock, P.B., Young, P.M., Houston, C.S., J. Appl. Physiol. 1987; 63: 521-530). Die physiologische Bedeutung dieses Reflexes besteht in der Verbesserung des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses (vermehrte Durchblutung der Lungenspitzen) und führt zu einer Abnahme des alveolo-arteriellen Druckgradienten für O_2 in der Lunge; es handelt sich also um eine Anpassungsreaktion, welche die Auswirkungen der Hypoxie auf den Gasaustausch abschwächt. Bei älteren Personen fand sich auf 2500 m Höhe eine Erhöhung des pulmonalarteriellen Mitteldrucks um etwa 40 %, die über 5 Tage persistierte (Levine, B.D., Zuckerman, J.H., deFilippi, C.R.: Effect of high-altitude exposure in the elderly: the Tenth Mountain Division study. *Circulation* 1997; 96: 1224-1232). Eine überschießende hypoxische pulmonale Vasokonstriktion ist ungünstig und führt zu einer erhöhten Anfälligkeit für das Höhenlungenödem. - Auch in der systemischen Zirkulation, vor allem in der Skelettmuskulatur kommt es zu Akklimatisationsvorgängen, zu einer hypoxiebedingten Gefäßerweiterung. Wahrscheinlich infolge eines Abfalls des Adenosintriphosphats (ATP) in glatten Muskelzellen öffnen ATP-hemmbar Kaliumkanäle mit konsekutiver Hyperpolarisation und Einstrom von Calcium, wodurch eine Kontraktion der glatten Muskelzellen verhindert wird. Diese (lokalen) Effekte können allerdings durch eine Sympathikus (Noradrenalin)-bedingte Vasokonstriktion überspielt werden. Die Hirndurchblutung wird durch Hypoxie gesteigert, während Hypokapnie zu Vasokonstriktion führt. Bei akuter Hypoxie kommt es somit sicherlich zu einer Steigerung der Gehirmpfusion. Hyperventilation und ventilatorische Akklimatisation bewirken dann aber einen leichten Anstieg des Sauerstoffpartialdrucks (pO_2) und eine Abnahme des pCO_2 , sodaß die Hirndurchblutung bei Fortdauer des Höhengaufenthalts wieder abnehmen sollte. - Ein verminderter Sauerstoffpartialdruck (pO_2) führt über verschiedene Mechanismen zur Änderung der Zellfunktion (Haddad, G.G. and Lister, G.: Tissue Oxygen Deprivation. New York, Marcel Dekker, 1996): Diese sind Anpassung an den O_2 -Mangel der betroffenen Zellen selbst sowie Änderung der Zellfunktion durch Signale von anderen O_2 -sensitiven Zellen (z.B. Atemmuskulatur auf Reize aus dem Glomus caroticum oder Erythropoetin-Ausschüttung in der Niere). Ersteres stellt einen Schutz vor Energiedepletion und einer dadurch ausgelösten Schädigung dar, letzteres dient der Anpassung des gesamten Organismus und löst die oben beschriebenen Mechanismen aus. - Anhaltender O_2 -Mangel führt über eine Störung der Energiebereitstellung zu einer Einschränkung der chemischen, mechanischen und osmotischen Arbeit der Zellen. Dies bedeutet, daß z.B. in Epithelien die Resorptions- bzw. die Sekretionsfunktion, in Hepatozyten die Syntheseleistung und in Muskelzellen die Kontraktionskraft eingeschränkt ist. Zellen können dann z.B. nach Aufnahme von Substanzen aus dem Extrazellulärraum die damit verbundene Änderung des Zellvolumens nicht mehr kompensieren. Um hieraus resultierende Störungen bzw. den Zelltod zu verhindern, setzen Schutzmechanismen ein. In einem ersten Schritt

reduzieren fast alle Zelltypen den Energieverbrauch durch teilweises Inaktivieren Energie verbrauchender Reaktionen [z.B. Hemmung der Na/K-ATPase, der Ca-ATPase und der Proteinsynthese (Guppy, M., Fuery, C.J., Flanagan, J.E.: Biochemical principles of metabolic depression. *Comp. Biochem. Physiol. B. Biochem. Mol. Biol.* 1994; 109: 175-189; Hochachka, P.W.: Defense strategies against hypoxia and hypothermia, *Science* 1986; 231: 234-241)]. Zur Anpassung an chronische Hypoxie wird dann die Genexpression modifiziert (Sieck, G.C.: Hypoxia influence on gene expression. *J. Appl. Physiol.* 2000; 88: 1153-1154; Zhu, H. and Bunn, H.F.: Oxygen sensing and signaling: impact on the regulation of physiologically important genes. *Respir. Physiol.* 1999; 115: 239-247). So werden glykolytische Enzyme HIF-1 α -abhängig vermehrt exprimiert (Sieck, G.C., *J. Appl. Physiol.* 2000; 88: 1153-1154). Im Muskel kommt zu einer Vermehrung von Enzymen des Zitratzyklus und der Atmungskette, in roten Muskelfasern auch des Myoglobins (Terrados, N., Jansson, E., Sylven, C., Kaijser, L.: Is hypoxia a stimulus for synthesis of oxidative enzymes and myoglobin? *J. Appl. Physiol.* 1990; 68: 2369-2372). Zum Schutz der Zelle vor hypoxiebedingter Schädigung wird also die Kapazität des anaeroben Stoffwechsels gesteigert, andererseits aber auch die geringe Menge an O₂ besser genutzt (Mairbäurl, H.: Höhenakklimatisation. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin* 2000; Jahrgang 51, Nr. 12: 390-395). - Die Mechanismen der „Messung“ der verfügbaren Menge an Sauerstoff und/oder des pO₂ sind nicht geklärt. Bis vor kurzem wurde angenommen, daß sich die Konzentration intrazellulärer freier Sauerstoffradikale proportional zum pO₂ verändert und daß die Abnahme dieser Substanzen in den Zellen unmittelbar als Signalgeber zur Anpassung der Zellfunktion an Hypoxie dient. Dieser Mechanismus scheint am peripheren Chemorezeptor und in der glatten Muskulatur kleiner Pulmonalarterien zur Inaktivierung von Kaliumkanälen und zur Membrandepolarisation zu führen, in verschiedenen anderen Zelltypen die Aktivierung der Expression glykolytischer Enzyme und des Erythropoietins durch Vermehrung der Bindung des Transkriptionsfaktors HIF-1 α an die DNA auszulösen (Lopez-Barneo, J., Ortega-Saenz, P., Molina, A., Franco-Obregon, A., Urena, J., Castellano, A.: Oxygen sensing by ion channels. *Kidney Int.* 1997; 51: 454-461; Semenza, G.L.: HIF-1 α : mediator of physiological and pathophysiological responses to hypoxia. *J. Appl. Physiol.* 2000; 88: 1474-1480; Weir, E.K. and Archer, S.L.: The mechanism of acute hypoxic pulmonary vasoconstriction: The tale of two channels. *FASEB J.* 1995; 9: 183-189). Allerdings gibt es widersprüchliche Berichte über eine Steigerung der mitochondrialen Sauerstoffradikal-Bildung bei Hypoxie (Chandel, N.S., Maltepe, E., Goldwasser, E., Mathieu, O.E., Simon, M.C., Schumacker, P.T.: Mitochondrial reactive oxygen species trigger hypoxia-induced transcription. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998; 95: 11715-11720), sodaß die Frage nach einem universellen Sauerstoffsensoren weiterhin unbeantwortet bleibt. - Ziele der Studie sind 1) die Evaluierung der Häufigkeit von chronischem Lungenhochdruck und Rechtsherzbelastung in der tibetischen Bevölkerung, sowie 2) der Vergleich der Empfänglichkeit für diese Erkrankung mit erst seit kurzem in dieser Höhe lebenden Han-Chinesen, unter der Annahme, daß die Han-Chinesen sich in einem unterschiedlichen Ausmaß an die Bedingungen des Lebens in großer Höhe angepaßt haben.

Bei dem Vorhaben handelt es sich um eine internationale, multizentrische Kooperationsstudie, um eine epidemiologische Untersuchung in Tibet, welche im Rahmen eines von der Universitätsklinik Lhasa angebotenen Gesundheits-Check-ups durchgeführt wird. -Die Leiter der klinischen Studie sind 1) Cui Chaoying, der Direktor des Research Center of High Altitude Medicine, Tibet University, sowie 2) Prof. Dr. med. Hossein Ardeschir Ghofrani, Leiter der Ambulanz für Pulmonale Hypertonie, Medizinische Klinik II, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen, sowie Leiter der Abteilung Pneumologie der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim. Die epidemiologische Untersuchung wird in Lhasa von einer Forschergruppe der Medical School der Tibet University unter Leitung von Herrn Direktor Cui Chaoying durchgeführt, während die Auswertung der Daten der Studie durch Prüfarzte der Medizinischen Klinik II, Abteilung Pneumologie/Intensivmedizin, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen (Abteilungsleiter: Prof. Dr. med. Werner Seeger) vorgenommen wird (u.a. von Herrn Jan Grimminger und von Herrn Dr. Henning Gall). Es ist vorgesehen, die epidemiologische Untersuchung über die pulmonale Hypertonie bei Tibetern, die auf dem tibetischen Plateau leben, durchzuführen sowie genetische Faktoren der Adaptation an große Höhen zu identifizieren. Hauptzielkriterien der Studie sind 1) die Häufigkeit von chronischem Lungenhochdruck und Rechtsherzbelastung in der tibetischen Bevölkerung, sowie 2) der Vergleich der Empfänglichkeit für diese Erkrankung bei schon lange Zeit unter den Bedingungen großer Höhen in Tibet lebender Probanden mit der Empfänglichkeit für die Erkrankung bei erst seit kurzem in dieser Höhe lebenden Han-Chinesen, unter der Annahme, daß letztgenannte sich in einem unterschiedlichen Ausmaß an die Bedingungen des Lebens in großer Höhe angepaßt haben.

In der Diskussion berichtet Herr Dr. med. Henning Gall, daß die geplante freiwillige medizinische Dienstleistung im Rahmen eines bereits seit mehreren Jahren etablierten Gesundheitsprogramms in der Region um die Hauptstadt Lhasa herum, aber auch in höher gelegenen Orten der ländlichen Provinz stattfindet. Die Studienpopulationen würden Lehrer und Studenten aus Lhasa (3680 m hoch gelegen) und Bewohner von Orten in der Bangor Nagqu County (5200 m hoch gelegen) einschließen.

Er betont, daß es sich bei dem geplanten Vorhaben um eine Kooperation der Medical School der Universität von Tibet, des Kunming-Instituts für Zoologie der Chinesischen Akademie der Wissenschaften und des Qinghai High Altitude Medical Research Institute mit der Medizinischen Klinik II des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen handle. Herr Dr. Gall erläutert, daß die wissenschaftliche Begleitung dieser medizinischen Dienstleistung nach den formalen Regularien der autonomen Provinz Tibet und nach Einholung individueller Einverständniserklärungen der freiwilligen Probanden erfolge. Neben der Auswertung nichtinvasiver Untersuchungen (Lungenfunktion, EKG, Echokardiographie, Anamnese, Blutbild) solle perspektivisch auch eine genetische Untersuchung einer ausgewählten Subgruppe durchgeführt werden. Im weiteren Verlauf der Studie sei bei Probanden mit echokardiographischen Zeichen einer hypoxieinduzierten Pulmonalen Hypertonie eine invasive Evaluierung der pulmonalen Hämodynamik mittels Rechtsherzkatheter-Untersuchung angedacht. Herr Dr. Gall weist darauf hin, daß bezüglich der genetischen Substudie ein Antrag bei der lokalen Ethikkommission (dem Academic Committee of Tibet University Medical College) bereits gestellt worden sei; die genetischen Untersuchungen würden ausdrücklich erst nach Vorliegen der Genehmigung der lokalen Ethikkommission und nach Einholung individueller Einverständniserklärungen durchgeführt. -

Nach lebhafter Diskussion stimmt die Kommission dem geplanten Koprojekt der Medizinischen Klinik II des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen und der Medical School der Tibet University ohne Einwände zu und wünscht den Antragstellern gutes Gelingen.

Prof. Dr. H. Tilmanns
Vorsitzender

Die Namen der bei dieser Sitzung anwesenden Mitglieder sind durch Unterstreichung hervorgehoben.

Mitglieder: Frau Dr. Dr. Blütters-Sawatzki (Pädiatrie); Dr. Bödeker (Informatik); Herr Bomhard (Pharmazie); Dr. Degenhardt (Gynäkologie/Pränatalmedizin); Prof. Dr. Dr. Dettmeyer (Rechtsmedizin); Prof. Dr. Krämer (Zahnheilkunde); Prof. Dr. Kratschmer (Rechtswissenschaften); Dr. Repp (Pharmakologie); Prof. Tilmanns, Vorsitzender (Innere Med).

Vertreter: Prof. Crowe (Pharmakologie); Frau Prof. Kemkes-Matthes (Innere Medizin); Frau Kreckel (Pharmazie); Prof. Künzel (Gynäkologie); Dr. Pons-Kühnemann (Informatik); Prof. Riße (Rechtsmedizin); Prof. Schmidt, (Rheumatologie); Frau Schneider (Rechtswissenschaften).

Beglaubigte Übersetzung aus der chinesischen Sprache

Sehr geehrte Damen und Herren,

ich forsche an der Medizinischen Fakultät der Tibet-Universität, und wir möchten Sie einladen, am Forschungsprojekt zur „Untersuchung des Mechanismus der höhenbedingten pulmonalen Hypertonie“ teilzunehmen. Es handelt sich hierbei um ein gemeinsames Forschungsprojekt der Medizinischen Fakultät der Tibet-Universität und der Universität Gießen, bei dem Vertreter der seit Generationen in der Qinghai-Tibet-Hochebene lebenden tibetischen Minderheit (Zang-Minderheit) als Probanden herangezogen werden. Das Ziel besteht darin, die dauerhaft in Hochlandregionen lebenden Menschen der Zang-Minderheit einer Prüfung der Vererbung der Veranlagung, sich an die Höhe anzupassen, sowie einer epidemiologischen Untersuchung der pulmonalen Hypertonie zu unterziehen. Daher benötigen wir einen ausgefüllten Fragebogen mit allgemeinen Angaben zu Ihrer Person, Angaben zu Ihrem Gesundheitszustand, Ihren Lebens- sowie Ess- und Trinkgewohnheiten etc. Wir führen dann unentgeltlich eine relativ umfassende Untersuchung Ihrer Herz- und Lungenfunktion durch, nehmen Ihnen außerdem 8 ml Blut zur Untersuchung auf Hepatitis B, Hepatitis C, der Leberfunktion, zur Erstellung des Blutbildes und Ermittlung der Blutgruppe ab und machen eine Urinuntersuchung. Bei der 8 ml Blutprobe, die wir entnehmen, handelt es sich um eine sehr geringe Menge ohne Auswirkungen auf Ihre Gesundheit. In Bezug auf unsere Utensilien und Untersuchungsabläufe werden strikt sämtliche Sicherheits- und Hygienevorschriften eingehalten, Sie können sich auf unsere Sicherheitsvorkehrungen voll und ganz verlassen. Darüber hinaus garantieren wir, dass sämtliche Sie persönlich und Ihre Familienangehörigen betreffenden Daten und Informationen, um die es während der Untersuchung möglicherweise gehen wird, absolut vertraulich behandelt werden. Unsere Forschungsergebnisse werden zwar in öffentlichen Wissenschaftsmagazinen veröffentlicht, aber es werden keinesfalls eigenmächtig personenbezogene Daten veröffentlicht. Wir hoffen auf Ihre Unterstützung, vielen Dank!

Einverständniserklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die detaillierte Erläuterung dieser Forschungsstudie verstanden habe und mit der Aufklärung durch den Forscher zufrieden bin. Ich nehme freiwillig an dieser Forschungsstudie teil und stelle die entsprechenden Proben und Daten bereit.

Unterschrift des Probanden: [Unterschrift und Fingerabdruck]

Datum der Unterzeichnung: 25.05.2014

Erklärung des Forschers

Ich habe dem Probanden (Name und Vorname) den Forschungsgegenstand bereits eingehend erläutert. Der Proband ist über diese Forschung bereits ausreichend informiert.

Unterschrift des Forschers:

Hiermit bescheinige ich die Richtigkeit und Vollständigkeit vorstehender Übersetzung des mir als Kopie vorgelegten Informationsschreibens.

Kaarst, den 03. Oktober 2016



您好:

我是西藏大学医学院的调查员,我们邀请您参加“高原肺动脉高压机制研究”项目。该项目是西藏大学医学院和德国吉森大学共同开展的以青藏高原世居藏族居民为对象的研究项目,目的是对长期生活在高海拔地区的藏族人群进行高原适应的遗传素质检测及高原肺动脉高压病的流行病学调查。因此,我们需要填写您的一般情况、健康状况、生活和饮食习惯等问卷调查表。并免费对您的心肺等功能进行较为全面的检测,同时采集您的8ml血液进行乙肝、丙肝、肝功、血常规,血型以及尿液等检查。我们取得的8ml血样是微量的,不会影响您的身体健康,我们的用品和调查过程都严格保证安全卫生,请您对我们的安全措施放心,同时我们保证对调查中所有可能涉及到您个人及家人隐私的问题,给予严格保密。我们的研究结果将在公开科学期刊上公布,但不会擅自公布任何个人的信息。希望得到您的支持,谢谢!

知情同意书

本人已了解这次调查研究的描述,并对调查员的介绍感到满意,我自愿参加这项调查研究及提供相关样本资料。

调查对象签名: _____

签名日期: 2014 年 5 月 25 日

调查员陈述

我已向调查对象(姓名)充分解释了有关事项,调查对象对本研究已有足够的了解。

调查人员签名: _____

编号(ID):

调查时间(Date):

地区人群调查表—问卷A

Form 1A. Population Survey - Questionnaire

一、一般项目 General information

姓名 Name:

☐ 男M

☐ 女F

出生日期 Date of birth:

父亲籍贯-自治区 Place of birth - Father-Province:

市/地区 Place of birth - Father-City:

县 Place of birth - Father - Town:

长期居住地 Place of living- Province:

市/地区 Place of living - City:

县 Place of living- Town:

居住时间 Duration of life in Tibet (年 years):

在三代以内有无与其他民族婚配的经历
Marriage to other ethnic group within three generations:

三代以上是否生活在西藏地区 More than three generations habitat in Tibet:

所在单位及联系方式 Place of work and contact:

二、生活方式 Life style

职业 Occupation description:

职业生活方式 Occupation location:

每年乡村生活时间 Time spent in the village annually (月 months):

每年高原生活时间 4000m- spent at higher altitude annually (月 months):

每年较高原生活时间 3000m Time spent at lower altitude annually (月 months):

低原生活时间 2000m-Total time spent at low altitude annually (月 months):

编号(ID):

调查时间(Date):

三、吸烟 Smoking history

吸烟 连续半年每天一支以上 Do you smoke at least 1 per day for more than 6 months?

开始吸烟的年龄 Age at starting smoking (岁 years):

吸烟年限 Duration of smoking (年 years):

每天吸烟支数 Cigarettes per day:

曾戒烟? (不吸烟三个月以上) Have you ever quit smoking for more than 3 months?

戒烟年限 If you have quit in the past, for how long (年 years)?

四、饮酒 Alcohol drinking history

饮酒 Drinking habits:

饮酒的标准Criteria: 每周饮酒一次以上, 每次三两以上为饮酒 once per week >150ml alcohol per week?

开始饮酒的年龄 Age at starting drinking (岁 years):

白酒饮酒量 Spirits amount (ml): 饮酒次数 Spirits frequency (/week):

啤酒饮酒量 Beer amount (ml): 饮酒次数 Beer frequency (/week):

黄酒、红酒饮酒量 Wine amount (ml): 饮酒次数 Wine frequency (/week):

青稞酒饮酒量 QingKe Wine amount (ml): 饮酒次数 QingKe Wine frequency (/week):

五、生活规律 Daily routine

饮食习惯 breakfast, lunch, dinner habit:

作息時間 how many hours of sleep:

锻炼 Physical exercise?

六、疾病家族史 (请打勾) Family disease history

冠心病	高血压	糖尿病	肿瘤
Coronary Heart Disease	Hypertension	Diabetes mellitus	Cancer
<input type="checkbox"/> 父 Father	<input type="checkbox"/> 父 Father	<input type="checkbox"/> 父 Father	<input type="checkbox"/> 父 Father
<input type="checkbox"/> 母 Mother	<input type="checkbox"/> 母 Mother	<input type="checkbox"/> 母 Mother	<input type="checkbox"/> 母 Mother
<input type="checkbox"/> 兄弟 Brother	<input type="checkbox"/> 兄弟 Brother	<input type="checkbox"/> 兄弟 Brother	<input type="checkbox"/> 兄弟 Brother
<input type="checkbox"/> 姐妹 Sister	<input type="checkbox"/> 姐妹 Sister	<input type="checkbox"/> 姐妹 Sister	<input type="checkbox"/> 姐妹 Sister

编号(ID):

调查时间(Date):

地区人群调查表—问卷1B

Form 1B. Population Survey - Questionnaire

既往史 History of illness

- | | | |
|---------------------------------|-------------------------------------|---------------------------|
| 先天性心脏病 Congenital heart disease | <input checked="" type="radio"/> No | <input type="radio"/> Yes |
| 风湿性心脏病 Rheumatic heart disease | <input checked="" type="radio"/> No | <input type="radio"/> Yes |
| 冠心病 Coronary heart disease | <input checked="" type="radio"/> No | <input type="radio"/> Yes |
| 高血压 Hypertension | <input checked="" type="radio"/> No | <input type="radio"/> Yes |
| 慢性阻塞性肺病 COPD | <input checked="" type="radio"/> No | <input type="radio"/> Yes |
| 肺结核 TB | <input checked="" type="radio"/> No | <input type="radio"/> Yes |
| 肺纤维化 Interstitial lung disease | <input checked="" type="radio"/> No | <input type="radio"/> Yes |
| 肺气肿 Emphysema | <input checked="" type="radio"/> No | <input type="radio"/> Yes |
| 肺心病 Cor pulmonale | <input checked="" type="radio"/> No | <input type="radio"/> Yes |
| 慢性支气管炎 Chronic bronchitis | <input checked="" type="radio"/> No | <input type="radio"/> Yes |
| 肺癌 Lung cancer | <input checked="" type="radio"/> No | <input type="radio"/> Yes |
| 哮喘 Asthma | <input checked="" type="radio"/> No | <input type="radio"/> Yes |
| 肝脏疾病 Liver disease | <input checked="" type="radio"/> No | <input type="radio"/> Yes |
| 贫血 Anaemia | <input checked="" type="radio"/> No | <input type="radio"/> Yes |
| 癌症 Cancer | <input checked="" type="radio"/> No | <input type="radio"/> Yes |
| 糖尿病 DM | <input checked="" type="radio"/> No | <input type="radio"/> Yes |
| 感染性疾病 Infectious disease | <input checked="" type="radio"/> No | <input type="radio"/> Yes |

症状 Symptoms

- | | | |
|-------------------------|-------------------------------------|---------------------------|
| 气短 Breathlessness | <input checked="" type="radio"/> No | <input type="radio"/> Yes |
| 心悸 Palpitations | <input checked="" type="radio"/> No | <input type="radio"/> Yes |
| 无力 Fatigue | <input checked="" type="radio"/> No | <input type="radio"/> Yes |
| 胸痛 Chest pain | <input checked="" type="radio"/> No | <input type="radio"/> Yes |
| 昏厥 Syncope | <input checked="" type="radio"/> No | <input type="radio"/> Yes |
| 睡眠障碍 Sleep disturbances | <input checked="" type="radio"/> No | <input type="radio"/> Yes |
| 头痛 Headache | <input checked="" type="radio"/> No | <input type="radio"/> Yes |
| 头晕 Dizziness | <input checked="" type="radio"/> No | <input type="radio"/> Yes |
| 耳鸣 Tinnitus | <input checked="" type="radio"/> No | <input type="radio"/> Yes |
| 感觉异常 Paraesthesia | <input checked="" type="radio"/> No | <input type="radio"/> Yes |
| 咳嗽 Cough | <input checked="" type="radio"/> No | <input type="radio"/> Yes |
| 喘鸣 Wheezes | <input checked="" type="radio"/> No | <input type="radio"/> Yes |

编号 ID:

调查时间 Date:

地区人群调查表 - 体征, SaO2, 血压 Form 2. Population Survey

身高 Height (cm)	<input type="text"/>	Body mass index *体重指数 calculated	<input type="text" value="0"/>
体重 Body weight (kg)	<input type="text"/>	Body surface area *(m2) 体表面积 calculated	<input type="text" value="0"/>
胸围 Thorax circumference (cm)	<input type="text"/>		
腰围 Waist circumference (cm)	<input type="text"/>		
心率 Heart rate 1st (bpm)	<input type="text"/>		
心率 Heart rate 2nd (bpm)	<input type="text"/>		
心率 Heart rate 3rd (bpm)	<input type="text"/>	均值 Heart rate calculated mean (bpm)	<input type="text"/>
血氧饱和度 SaO2 1st (%)	<input type="text"/>		
血氧饱和度 SaO2 2nd (%)	<input type="text"/>		
血氧饱和度 SaO2 3rd (%)	<input type="text"/>	血氧饱和度 SaO2 calculated mean (%)	<input type="text"/>
血压 BP 第一次 1st (mmHg)	<input type="text"/> / <input type="text"/>		
血压 BP 第二次 2nd (mmHg)	<input type="text"/> / <input type="text"/>		
血压 BP 第三次 3rd (mmHg)	<input type="text"/> / <input type="text"/>	血压 BP 平均 calculated mean (mmHg)	<input type="text"/> / <input type="text"/>

编号 ID:

调查时间 Date:

地区人群调查表 3
Form 3. Population Survey – Blood Test 1

血常规

RBC x10 ¹² /l 红细胞记数	<input type="text"/>
MCV 平均红细胞体积	<input type="text"/>
Haematocrit * % 红细胞比容	<input type="text"/>
Red cell distribution width * % 红细胞分布宽度	<input type="text"/>
Hb * g/l 血红蛋白	<input type="text"/>
WBC * x10 ⁹ /l Hb * g/l 血红蛋白	<input type="text"/>
Lymphocytes x10 ⁹ /l 淋巴细胞	<input type="text"/>
Monocytes x10 ⁹ /l 单核细胞	<input type="text"/>
Eosinophils x10 ⁹ /l 嗜酸性粒细胞	<input type="text"/>
Neutrophils x10 ⁹ /l 中性粒细胞	<input type="text"/>
Platelets * x10 ⁹ /l 血小板	<input type="text"/>
ABO 血型 (Blood type, ABO)	<input type="text"/>
Rhesus Factor	<input type="text"/>

乙肝表面抗原

表面抗原 (HBs-Ag)	<input type="text"/>
表面抗体 (HBs-Ab)	<input type="text"/>
e-抗原 (HBe-Ag)	<input type="text"/>
e-抗体 (HBe-Ab)	<input type="text"/>
核心抗体 (HBc-Ab)	<input type="text"/>
丙肝表面抗原	<input type="text"/>

编号 ID:

调查时间 Date:

地区人群调查表-肺功能测定 Form 4. Population Survey- Lung function

肺功能测定 Lung function test

第一秒呼出气量 FEV1 (%)

最大肺活量 FVC (L)

最大呼气流量PEF (L/min)

一秒用力呼气容积/用力肺活量比值 FEV1/FVC

用力呼气中段流速Forced expiratory flow FEF at 25-75% (L/min)

每分钟最大通气量 MVV (L/min)

编号 ID:

调查时间 Date:

地区人群调查表-运动评估 Form 5. Exercise assessment

运动评估 ExercisTest

	Work load 负荷 (Watt)	Pulse rate 脉搏	SpO2 血氧饱和度	VO2(l/min) 最大摄氧量	完成时间Time(mins)
At rest 实验前	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
maximum exercise 实验后	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

编号(ID):

调查时间(Date):

地区人群调查表-心电图 Form 6. Population Survey- ECG criteria of RVH

ECG criteria of right ventricular hypertrophy 右室肥大心电图标准

Right axis deviation of $> 110^\circ$ (电轴右偏大于 110°)	<input type="checkbox"/>
Dominant R wave in V1 ($> 7\text{mm}$ or R/S ratio > 1) (V1导联R波主波 $> 7\text{mm}$ 或 R波与S波比值 > 1)	<input type="checkbox"/>
Dominant S wave in V5 or V6 ($\geq 7\text{mm}$ deep or R/S ratio < 1) (V5或V6导联S波主波 $\geq 7\text{mm}$ 或 R波与S波比值 < 1)	<input type="checkbox"/>
QRS duration $< 120\text{ms}$ (QRS间期 $<120\text{ms}$)	<input type="checkbox"/>
Right atrial enlargement (P pulmonale: peaked P wave in lead II $> 2.5\text{mm}$) (右房增大, 肺性P波: 肢体II导联P波高尖, 峰值大于 2.5mm)	<input type="checkbox"/>
Right ventricular strain pattern: ST depression / T wave inversion in the right precordial (V1-4) and inferior (II, III, aVF) leads (右室劳损: 右侧胸导V1至V4及肢体下壁导联II, III, aVF 呈ST段压低/T波倒置)	<input type="checkbox"/>
S1 S2 S3 pattern: far right axis deviation with dominant S waves in leads I, II and III (电轴右偏, 肢体导联I, II 和III以S波为主)	<input type="checkbox"/>
Deep S waves in the lateral leads (I, aVL, V5-V6) (侧壁导联I, aVL, V5-V6呈深S波)	<input type="checkbox"/>
Right bundle branch block (complete or incomplete) (完全或不完全右束支传导阻滞)	<input type="checkbox"/>

编号 ID: 调查时间 Date:

地区人群调查表 -Echo心功能测定

Form 7. Population Survey - General Echo Cardiac Function

心功能测定 General Cardiac Function

二维测定值(2-dimensional measurement) :

右室前壁 RV free wall thickness (mm)

室间隔厚度/运动幅度 Septal wall thickness (mm)

主动脉内径 Aortic diameter (mm)

左室舒张末前后径 LV end-diastolic dimension (mm)

射血分数 LVEF (%)

三尖瓣环收缩期位移 TAPSE

CDFI测定值

右室内径 RV diameter (mm)

左室后壁厚度/运动幅度 LVPW (mm)

左房前后径 LA diameter (mm)

左室收缩末前后径 LV end-systolic dimension (mm)

短径缩短率 LVFS (%)

二尖瓣区(Mitral valve):

E峰流速 E wave velocity (m/s) 跨瓣压差(Pressure gradient) A峰流速 A wave velocity (m/s)

最大返流速 regurgitation (m/s) 跨瓣压差(Pressure gradient)

三尖瓣区(Tricuspid valve) :

E峰流速 E wave velocity (m/s) 跨瓣压差(Pressure gradient) A峰流速 A wave velocity (m/s)

最大返流速 regurgitation (m/s) 跨瓣压差(Pressure gradient)

升主动脉内径 (Ascending aorta)

速度时间积分 Vel t integral

最大返流速 regurgitation (m/s) 跨瓣压差(Pressure gradient) 心脏率 Heart rate (bpm)

肺动脉区(Pulmonary)

主肺动脉内径 (PA) 右室流出道 (RV outflow tract)

右肺动脉内径 (Right PA) 左肺动脉内径 (Left PA)

速度时间积分 Vel t integral 肺动脉加速时间(PA accel time)

最大返流速(regurgitation) 跨瓣压差 (Pressure gradient)

检查描述(Description):

诊断(Diagnosis):

编号 ID:

调查时间 Date:

地区人群调查表-二维超声
Form 8. Population Survey - 2D Echo
Pulmonary hypertension, RV hypertrophy and function

Echocardiography

M-mode and 2D Echocardiography M型和二维超声	<input type="text"/>
Cardiac output (L/min)	M-mode and 2D Echocardiography M型和二维超声 <input type="text"/>
Left ventricular ejection fraction 左室射血分数 (%)	<input type="text"/>
Right ventricular fractional area change (%)	<input type="text"/>
Right ventricular basal dimension 右室基底段内径 (mm)	<input type="text"/>
Right ventricular mid cavity dimension 右室中段内径 (mm)	<input type="text"/>
Right ventricular wall thickness 右室壁厚度 (mm)	<input type="text"/>
TAPSE 三尖瓣环收缩期位移 (mm)	<input type="text"/>
Pulmonary artery acceleration time 肺动脉（血流）加速时间 (ms)	<input type="text"/>
Tricuspid pressure gradient 三尖瓣跨瓣压差 (mmHg)	<input type="text"/>
Isovolumic acceleration 等容加速度 (cm/s ²)	<input type="text"/>
Tricuspid annular S' 三尖瓣环收缩期峰值速度 (cm/s)	<input type="text"/>

编号 ID:

调查时间 Date:

地区人群调查表-腹部B超
(Form 9. Population Survey Questionnaire)

腹部B超检测单 Abdominal B-wave Echography

	大小和厚度 Size (cm)	描述 Description
Liver right lobe 肝右叶最大斜径		
Liver right lobe 肝右叶前后径		
Liver left lobe 肝左叶前后径		
Liver left lobe 肝左叶上下径		
肝包膜(membrane)		
肝实质回声(parenchyma)		
肝内管系显示(hepatic duct)		
胆囊大小及壁厚 (Gallbladder)		
脾脏的厚度 (Spleen)		
腹水 (Ascitic fluid)		

	超声征象 Measurement	内径 Diameter	流速 Flow	频谱形态 Spectrum	描述 Description
门静脉主干 (Hepatic portal vein)					
脾门处脾静脉 (Spleen portal vein)					
肝静脉 (hepatic vein)					

诊断结果(diagnosis)

肝(Liver) :

胆囊(Gallbladder) :

脾脏(Spleen) :

其他(others) :

编号 ID:

调查时间 Date:

Form 10. The Qinghai CMS score 青海CMS量表

Breathlessness and/or palpitations (气短和/或心悸)

0	No breathlessness/palpitations无气短/心悸	
1	Mild breathlessness/palpitations轻度气短/心悸	
2	Moderate breathlessness/palpitations中度气短/心悸	
3	Severe breathlessness/palpitations重度气短/心悸	

Sleep disturbance (睡眠障碍)

0	Slept as well as usual睡眠正常	
1	Did not sleep as well as usual偶有不适	
2	Woke many times, poor night's sleep易醒, 夜间睡眠不佳	
3	Could not sleep at all不能入睡, 失眠	

Cyanosis (紫绀)

0	No cyanosis无紫绀	
1	Mild cyanosis轻度紫绀	
2	Moderate cyanosis中度紫绀	
3	Severe cyanosis重度紫绀	

Dilatation of veins (静脉扩张)

0	No dilatation of veins无静脉扩张	
1	Mild dilatation of veins轻度静脉扩张	
2	Moderate dilatation of veins中度静脉扩张	
3	Severe dilatation of veins重度静脉扩张	

Paresthesia (感觉异常)

0	No paresthesia无感觉异常	
1	Mild paresthesia轻度感觉异常	
2	Moderate paresthesia中度感觉异常	
3	Severe paresthesia重度感觉异常	

Headache (头痛)

0	No headache无头痛	
1	Mild headache symptoms轻度头痛	
2	Moderate headache中度头痛	
3	Severe headache, incapacitating重度头痛至影响活动	

Tinnitus (耳鸣)

0	No tinnitus无耳鸣	
1	Mild tinnitus轻度耳鸣	
2	Moderate tinnitus中度耳鸣	
3	Severe tinnitus重度耳鸣	

Hb (血红蛋白)

0	18 g/dL and < 21 g/dL (males) > 16 g/dL and < 19 g/dL (females)	
3	≥ 21 g/dL (males) ≥ 19 g/dL (females)	

编号 ID:

调查时间 Date:

地区人群调查表
Form11.Population Survey - Blood Test 2

血检验 Blood test

NT-proBNP * ng/l N端脑钠肽前体	<input type="text"/>
Troponin * µg/l 肌钙蛋白	<input type="text"/>
Uric acid * mmol/l 尿酸	<input type="text"/>
CRP * mg/l C-反应蛋白	<input type="text"/>
Ferritin * µg/l 铁蛋白	<input type="text"/>
Iron binding capacity * µmol/l 铁结合力	<input type="text"/>
Transferrin level * µg/dl 转铁蛋白	<input type="text"/>
Cholesterol * mmol/l 胆固醇	<input type="text"/>
HDL cholesterol * mmol/l 高密度脂蛋白胆固醇	<input type="text"/>
LDL cholesterol * mmol/l 低密度脂蛋白胆固醇	<input type="text"/>
Triglycerides * mmol/l 甘油三脂	<input type="text"/>
Alkaline phosphatase * IU/l 碱性磷酸酶	<input type="text"/>
Albumin * g/l 白蛋白	<input type="text"/>
ALT * IU/l 谷丙转氨酶	<input type="text"/>
AST * IU/l 谷草转氨酶	<input type="text"/>
Bilirubin * µmol/l 胆红素	<input type="text"/>
Total protein * g/l 总蛋白	<input type="text"/>
Sodium * mmol/l 钠	<input type="text"/>
Potassium * mmol/l 钾	<input type="text"/>
Urea * mmol/l 尿素	<input type="text"/>
Creatinine * mmol/l 肌酐	<input type="text"/>
eGFR * mmol/l 估算肾小球滤过率	<input type="text"/>

11. Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum

Unterschrift

12. Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Ardeschir Ghofrani für die freundliche Überlassung dieses interessanten Themas, die Eröffnung der Möglichkeit an der Teilnahme der Lhasa Field Study sowie die hilfreiche fachliche Unterstützung im Rahmen der Anfertigung dieser Arbeit.

Des Weiteren Danke ich Herrn Dr. med. Dr. Henning Gall für seine tatkräftige Unterstützung sowohl im Rahmen der praktischen Arbeit in Lhasa, als auch für die fachlichen Diskussionen im Rahmen der Entstehung dieser Dissertation.

Herrn Dr. med. Akylbek Sydykov für die Zusammenarbeit im Rahmen der praktischen Arbeit in Lhasa, als auch der Auswertung der erhobenen Daten.

Dem gesamten Team der Lhasa Field Study des High Altitude Medical Research Center der Universität Lhasa, des Excellence Cluster Cardio-Pulmonary System (ECCPS) der Justus-Liebig-Universität Gießen und des Imperial College London.

13. Tabellarischer Lebenslauf

Wurde aus datenschutztechnischen Gründen entfernt